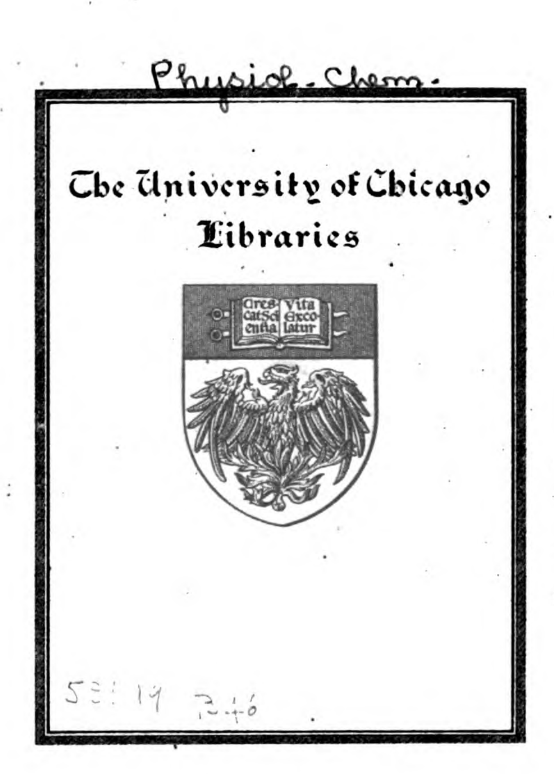

O HARRASSOWITZ
LIBRARY AGENT
LEIPZIG




Physiol.-Chem.
The University of Chicago
Libraries
Cres cat Sci entia
Vita Exco latur



# ARBEITEN

AUS DEM

# PHARMAZEUTISCHEN INSTITUT

## DER UNIVERSITÄT BERLIN.



HERAUSGEGEBEN

VON

Prof. Dr. H. THOMS,

GEH. REGIERUNGSRAT,

DIREKTOR DES PHARMAZEUTISCHEN INSTITUTES DER UNIVERSITÄT BERLIN.

ZEHNTER BAND

UMFASSEND DIE ARBEITEN DES JAHRES 1912.

MIT 2 TEXTABBILDUNGEN.

URBAN & SCHWARZENBERG

BERLIN
N., FRIEDRICHSTRASSE 105b

WIEN
I., MAXIMILIANSTRASSE 4

1913.

# VORWORT.

Im Berichtsjahre 1912 wurden im Pharmazeutischen Institut die folgenden Vorlesungen und Übungen abgehalten:

Thoms, H. Prof. Dr.: Pharmazeutische Chemie, und zwar im S.-S. der organische, im W.-S. der anorganische Teil.
— Toxikologische Chemie im W.-S.
— Praktische Übungen in Gemeinschaft mit Dr. W. Lenz und Dr. O. Anselmino im S.-S. und W.-S.
— Über Schädigungen durch Nahrungs- und Genußmittel, für Studierende aller Fakultäten, öffentlich, im W.-S.

Lenz, Dr. W., Privatdozent: Über Harnanalyse, Blut- und Magensaftuntersuchungen.
— Über die Grundzüge der Nahrungsmittelchemie.
— Über mikrochemische Analyse.

Anselmino, Dr. O., Privatdozent: Über qualitative und quantitative chemische Analyse.
— Über Arzneimittelprüfung.
— Repetitorium der Pharmazeutischen Chemie.
— Apothekengesetzgebung.

An den praktischen Arbeiten beteiligten sich im S.-S. 111, im W.-S. 95 (darunter zwei Damen); die Vorlesungen über pharmazeutische Chemie wurden im S.-S. von 86, im W.-S. von 76 (wovon zwei Damen), die toxikologische Chemie von 38 Studierenden (eingeschlossen zwei Damen) besucht.

Bei der Ausbildung der Praktikanten wurde der Direktor von den Privatdozenten Herren Dr. W. Lenz und Dr. O. Anselmino, den Assistenten, bzw. Hilfsassistenten Herren Dr. F. Herrmann, Dr. Thümen, Dr. Hering, Dr. Drauzburg, Dr. Krösche, Dr. Quitmann, Brandt, Baumann, Döbner, Großheim, Runze unterstützt.

Die durch den Fortgang des Professors Mannich als Extraordinarius nach Göttingen freigewordene Stelle eines Oberassistenten wurde dem Privatdozenten Dr. O. Anselmino übertragen, der während des Berichtsjahres in die philosophische Fakultät als Privatdozent aufgenommen worden ist.

Am 27. Oktober 1912 waren 10 Jahre vergangen, daß das Institut seiner Bestimmung übergeben wurde. Zur Erinnerung

daran veranstaltete der Direktor eine Festlichkeit, an welcher frühere und jetzige Assistenten sowie die sämtlichen Praktikanten des Instituts teilnahmen.

Die Unterrichts- und Forschungstätigkeit des Instituts vollzog sich in gleichem Umfange wie in den Vorjahren. Die Inanspruchnahme des Instituts zur Abgabe von Gutachten über Nahrungs- und Genußmittel, Produkte aus deutschen Kolonien und die Untersuchungen von Heilmitteln zeigten eine weitere Zunahme gegen früher.

Für die seit dem Winter 1912/13 unter staatlicher Autorität in Preußen eingerichteten Fortbildungskurse für Apotheker war mit Genehmigung des Herrn Kultusministers auch das Pharmazeutische Institut zur Verfügung gestellt worden. Die Fortbildungskurse in Berlin begannen mit einem am 15. Oktober 1912 gehaltenen Experimental-Vortrage im Institut. Der Direktor desselben sprach über die Elektrochemie als Hilfsmittel der chemischen Analyse und der Fabrikation chemischer Präparate.

An den praktischen Übungen mit einleitenden Vorträgen wurden im Rahmen dieser Fortbildungskurse im Institut die folgenden gehalten:

1912.

Montag den 28., Dienstag den 29., Mittwoch den 30. Oktober
Herr Oberstabsapotheker a. D. Dr. M. Holz:
Über Sterilisation in der Apotheke, Ampullenfüllung usw.

Montag den 4., Mittwoch den 6., Freitag den 8., Montag den 11., Mittwoch den 13. November
Herr Privatdozent Dr. W. Lenz:
Physiologisch-chemische Untersuchungen.

1913.

Dienstag den 11., Freitag den 14., Dienstag den 18. Februar
Herr Professor Dr. Thoms:
Prüfung und Wertbestimmung der Fette, insbesondere des Schweinefettes nach den Bestimmungen des Fleischbeschaugesetzes, sowie Prüfung künstlich gehärteter Fette.

Montag den 3., Mittwoch den 5., Freitag den 7. März
Herr Privatdozent Dr. O. Anselmino:
Identifizierung und Prüfung neuer Arzneimittel.

In der staatlich subventionierten Vortragsreihe für Richter und Staatsanwälte hielt der Direktor des Instituts am 13. November 1912 einen Experimental-Vortrag über die Milch und ihre Verarbeitung und Ende Februar in dem Fortbildungskursus für die Oberlehrer höherer städtischer Lehranstalten Berlins einen Experimental-Vortrag über Margarine und die zu ihrer Herstellung verwendeten Fette.

Während des Berichtsjahres unternahm der Direktor mit seinen Schülern mehrere Ausflüge zur Besichtigung industrieller

Betriebe, so im S.-S. eine Reise nach Bernburg in Anhalt, wo die Direktion der Solvay-Werke eine Einfahrt in das Kalibergwerk und eine Besichtigung eines Teiles der fabrikatorischen Anlagen gestattet hatte. Es nahmen gegen 70 Studierende an diesem Ausfluge teil.

Im S.-S. sowohl wie im W.-S. wurde dann noch mit einer größeren Anzahl Studierender das Margarinewerk „Berolina" besucht.

Der Anbau von Arzneipflanzen für wissenschaftliche Zwecke in dem Institutsgarten hat auch in dem Berichtsjahre weitere Fortschritte gemacht. Zu den bisherigen Kulturen, worüber früher wiederholt berichtet wurde, gesellten sich neuerdings die von Hamamelis virginiana und Chrysanthemum cinerariaefolium, dem Lieferanten des „Insektenpulvers".

Zu praktischem Erfolge haben sich die im Institutsgarten zuerst vorgenommenen Anbauversuche mit der japanischen Pfefferminze, der Mentha canadensis var. piperascens Briquet, ausgestalten lassen. Der Institutsdirektor hatte vor einigen Jahren von einem seiner japanischen Schüler Setzlinge der in Japan für die Mentholgewinnung in großem Maßstabe kultivierten Minze sich beschafft. Von diesen Setzlingen erwiesen sich noch einige trotz der langen Reise von Japan fortpflanzungsfähig. Sie ließen sich im Institutsgarten in kurzer Zeit reichlich vermehren. Im S.-S. 1912 konnte bereits ein in der Nähe des Instituts gepachtetes größeres Feld auf Dahlemer Flur mit dieser Minze bestellt werden. Das aus dieser durch Destillation erhaltene ätherische Öl stand hinsichtlich seines Mentholgehaltes dem japanischen Öl nur wenig nach. Ganz besonders geeignet erwies sich aber für die Kultur der japanischen Minze unsere südwestafrikanische Kolonie. Der Gouvernementsbotaniker Dinter aus Okahandja erhielt bei seiner Rückreise nach Deutsch-Südwest-Afrika vor drei Jahren vom Institut mehrere Setzlinge der japanischen Minze. Und schon in dem Berichtsjahre wurden an trockenem Kraut aus Südwest-Afrika ca 200 Kilo in Deutschland abgeliefert, die bei der Destillation ein Öl lieferten, das hinsichtlich des Mentholgehaltes dem japanischen sogar überlegen war. Der Institutsdirektor hat daraufhin den Herrn Staatssekretär des Kolonialamtes für die erhebliche wirtschaftliche Werte versprechende Mentha-Kultur in Deutsch-Südwest-Afrika aufmerksam gemacht und ist von dem Kolonialamt neuerdings beauftragt worden, geeignete Destillationsapparate zur Aufstellung in unserer südwestafrikanischen Kolonie zu empfehlen, damit an Ort und Stelle die Destillation des Öles vorgenommen werden kann. Seine Verarbeitung auf Menthol, für welches ein steigender Bedarf in allen Kulturländern vorhanden ist, soll dann im Mutterlande geschehen. Die Destillation des von Südwest-Afrika importierten Krautes wurde in einem neuerdings im Institut aufgestellten Apparat, für dessen Konstruktion die Fabrik ätherischer Öle Schimmel & Co. in Miltitz freundlichst eine Zeichnung angefertigt hatte, vorgenommen.

Um bestimmte phytochemische, bzw. biologische Fragen experimentell lösen zu können, hat der Herr Kultusminister den Bau eines kleines Gewächshauses genehmigt, das mit Ende des W.-S. fertiggestellt und mit elektrischer Leitung für Beleuchtungs-, Heiz- und Bewegungszwecke versehen worden ist.

Auch wurde gegen Ende des W.-S. in dem Institut eine Abteilung für die Vornahme serologischer Arbeiten, von Toxizitätsbestimmungen chemischer Substanzen und physiologischen Prüfungen der Arzneimittel eingerichtet. Das für diese Zwecke nötige Tiermaterial ist vorderhand in einem geeigneten Kellerraum des Instituts untergebracht worden. Der Unterzeichnete hat auf Grund einer mehrwöchigen praktischen Erfahrung in den Instituten Exzellenz Ehrlichs in Frankfurt am Main, welcher in entgegenkommendster Weise eine genaue Information gestattete, die vorstehend erwähnten Einrichtungen getroffen.

Die für den Direktor, die Assistenten, Praktikanten und Unterbeamten vorgesehene Versicherung gegen Unfälle wurde im Berichtsjahre nur in einem Falle in Anspruch genommen. Die Versicherungsgesellschaft zahlte eine Entschädigung in der Höhe von 13.50 Mk. an den leicht Verletzten aus. Die an die Versicherungsgesellschaft seitens der Versicherten des Instituts geleisteten Prämien betrugen:

im S.-S. 1912 . . . . . . 127.80 Mk.
im W.-S. 1912/13 . . . . . 123.75 Mk.

Von den wissenschaftlichen Arbeiten des Instituts wurden mehrere bereits in den laufenden chemischen und pharmazeutischen Zeitschriften niedergelegt, andere noch nicht publizierte sind in dem vorliegenden X. Bande dieser „Arbeiten“ veröffentlicht worden.

Berlin-Dahlem, Ende Juli 1913.

**H. Thoms.**

# INHALT.

## I. Arbeiten aus der Abteilung zur Untersuchung von Arzneimitteln, Spezialitäten und Geheimmitteln.



## II. Organisch-Chemische Arbeiten.

### A. Arbeiten phytochemischen Inhalts.



### B. Arbeiten allgemeinen Inhalts.

Seite

## III. Mikrochemische Arbeiten.



## IV. Arbeiten aus der Abteilung für die Untersuchung von Nahrungs- und Genußmitteln, technischen und Produkten aus den Kolonien.



## V. Allgemeines und Gutachten.

# I. Arbeiten aus der Abteilung zur Untersuchung von Arzneimitteln, Spezialitäten und Geheimmitteln.

---

# 1. Der Arzneimittelverkehr des Jahres 1912.[1])

Von O. Anselmino.

## Übersicht der besprochenen Mittel.

(Die mit einem Stern bezeichneten Mittel sind Neuerscheinungen.)

**Abführmittel.**
Carvacrolphthaleïn.
*Sennatin (Chem. Fabrik Helfenberg, Helfenberg i. Sa.).
Hormonal (Chem. Fabr. a. A. vorm. E. Schering, Berlin).
Peristaltin (Gesellschaft für chemische Industrie, Basel).

**Analgetica, Antipyretica, Antirheumatica.**
*Melubrin (Farbwerke Höchst).
Neralteïn (Gehe & Co., Dresden).
Atophan (Chem. Fabr. a. A. vorm. E. Schering, Berlin).
*Novatophan (Chem. Fabrik a. A. vorm. E. Schering, Berlin).
*Acitrin (Farbenfabriken Elberfeld).
Paratophan (Chem. Fabrik a. A. vorm. E. Schering, Berlin).
Isatophan (Chem. Fabrik a. A. vorm. E. Schering, Berlin).

**Salizylsäurepräparate.**
*Aspirin, löslich (Farbenfabriken Elberfeld).
*Calcium acetylosalicylicum.
Kalmopyrin.
*Tylcasin.
*Ervasin. Ervasin-Calcium (Goedecke & Co., Leipzig).

**Hypnotica, Sedativa.**
*Luminal (E. Merck, Darmstadt, und Farbenfabriken Elberfeld).
*Neu-Bornyval (J. D. Riedel, Berlin).
*Aleudrin (Dr. Bruno Beckmann, Berlin).
*Brophenin (Dr. Scheuble & Co., Tribuswinkel, Nied.-Österr.)
*Adamon (Farbenfabriken Elberfeld).
*Zebromal (E. Merck, Darmstadt).
Neuronal.
Neurofebrin (Kalle & Co., A.-G., Biebrich).
*Sedobrol-Roche (Hoffmann-La Roche & Co., Grenzach).
Codeonal (Knoll & Co., Ludwigshafen a. Rh.).
*Veronacetin (Dr. R. und Dr. O. Weil, Frankfurt a. M.).
*Chineonal (E. Merck, Darmstadt).

**Chininpräparate.**
*Insipin (Böhringer & Söhne, Mannheim-Waldhof, Zimmer & C., Frankfurt a. M., Farbenfabriken Elberfeld).
*Hydrochinin hydrochloricum (Zimmer & Co., Frankfurt a. M.).
*Sinecain (Dr. Schepelmann, Halle. — O. Schommartz, Prerow).

**Alkaloidpräparate.**
*Narcophin (Böhringer & Söhne, Mannheim-Waldhof).
Pantopon, Pantoponsirup (Summopon, Opiopon, Opiopan).
Opon (Hoffmann-La Roche & Co., Grenzach).
*Laudanon (C. H. Böhringer, Niederingelheim).

**Secale- und Hydrastispräparate.**
*Erystypticum (Hoffman-La Roche & Co., Grenzach).
Secacornin (Hoffmann-La Roche & Co., Grenzach).
*Secapitrin (O. Custodis, Heppenheim).

---

[1]) Vorgetragen in der Sitzung d. D. Pharm. Gesellschaft am 6. Februar 1913. s. Ber. d. D. Pharm. Ges., 1913, Heft II.

*Systogen, Utéramine (La Zyma, St. Ludwig, Els.).

**Digitalispräparate.**
*Digifolin (Gesellschaft für chemische Industrie, Basel).
Digipuratum (Knoll & Co., Ludwigshafen).

**Harnantiseptica.**
*Amphotropin (Farbwerke Höchst).
*Hexal (J. D. Riedel).
Saliformin (E. Merck, Darmstadt).

**Jodhaltige Mittel.**
Jodostarin (Hoffmann-La Roche & Co., Grenzach).

**Organische Arsenverbindungen.**
Salvarsan (Farbwerke Höchst).
*Neosalvarsan (Farbwerke Höchst).
*Elarson (Farbenfabriken Elberfeld).

**Desinfektionsmittel.**
*Phobrol (Hoffmann-La Roche & Co.).
*Grotan (Schülke & Mayr, Hamburg).
*Ameisine (Diamaltges. München).
*Ceolat (Kunheim & Co., Berlin-Niederschöneweide).
Noviform (v. Heyden, Radebeul).
Novojodin (Dr. Scheuble & Co., Tribuswinkel, Nied.-Österr.)
*Chavosot (Fabr. des prod. chim Thann u. Mülhausen).

**Haut- und Wundbehandlung.**
Boluspasta, Bolusseife (Aktienges. f. Anilinfabr., Berlin).
Azodermin (Aktienges. f. Anilinfabrikation, Berlin).
*Pellidol (Kalle & Co., Biebrich).
*Azodolen (Kalle & Co., Biebrich).
Allantoin.
*Tricarbin (Dr. Scheuble & Co., Tribuswinkel, Nied.-Österr.).

**Silbertherapie.**
Collargol (v. Heyden, Radebeul).
*Skiargan (v. Heyden, Radebeul).
Protargol (Farbenfabriken Elberfeld).
*Argatoxyl (Verein. Chem. Werke Charlottenburg).
*Argentarsyl.
*Argaldin (A. Dering, Fürth).
*Tanargentan (Mandelbaum).
*Electrargol (v. Heyden, Radebeul).

**Kolloidale Metalle.**
*Koll Rhodium.
*Electroselen (Clin & Co., Paris).
*Koll. Wolfram.

**Organpräparate.**
Hypophysenextrakt.
Pituitrin (Parke, Davis & Co., London).
Pituglandol (Hoffmann-La Roche & Co., Grenzach).
*Crotalin (Rothwell & Wolf, Philadelphia).
*Antiberiberin.

**Sera und Vaccine.**
*Keuchhustenserum.
*Antituberkuloseserum.
*Milzbrandserum (Farbw. Höchst).
*Leukogen. " "
*Gonargin. " "
*Gonovaccine (Friedr. Wilhelmstädt. Apotheke, Berlin).
Tebean (Chem. Fabr. a. A. vorm. E. Schering, Berlin).

**Außerdem:**
*Baradiol (Bernh. Hadra, Berlin).
*Basurön (Fritz, Petzold u. Süß, Wien).
*Basacidon (Dr. Laboschin, Berlin).
*Rhodalzid (Chem. Fabr. Reisholz bei Düsseldorf).
*Hediosit (Farbwerke Höchst).
*Polylaktol (Farbenfabriken Elberfeld).
*Ninhydrin (Farbwerke Höchst).
*Glycasine (Beiersdorf & Co.. Hamburg).
*Kathetrol (Apotheke zur Austria, Wien).

Daß eine Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse der Arzneimittelchemie, von welcher Seite man sie auch versuchen wird, nicht zu den angenehmsten Aufgaben gehört, ist schon mehrfach gesagt und durch die Diskussionen bestätigt worden. In diesem Jahre ist der Vortragende noch besonders schlecht daran, denn Ihnen wird die entsprechende Sitzung des letzten Jahres noch in angenehmer Erinnerung sein, und dann bieten dieses Mal die wichtigeren Mittel nicht allzuviel Anregendes und allgemein Interessantes. So muß es denn die Masse bringen, denn es kommen ja immer noch genug neue Arzneimittel auf den Markt, täglich wenigstens drei Stück. Eine einigermaßen genaue Schätzung ist

schwierig. Anhaltspunkte dafür geben die Warenzeichenrolle und die Fachliteratur. An Warenzeichen wurden im vergangenen Jahre für Arzneimittel etwa 1000 Zeichen eingetragen, so ungefähr die Hälfte davon sind Vorratszeichen und Schutzzeichen, von dem vierten Teil vielleicht erfährt man durch die Zeitschriften, um was es sich handelt, und das letzte Viertel bleibt obskur, es kommt nicht über die Stätte seiner Geburt hinaus. Daneben gibt es aber auch eine ganz stattliche Anzahl von Arzneimitteln, die auch schöne Namen haben, deren Bezeichnung aber nicht geschützt ist.

Im Jahre 1912 wurden etwa 500 neue Arzneimittel bekannt. Zu diesen 500 gehören einfache Arzneimittel sowie zusammengesetzte Arzneimittel, die Arzneistoffe an sich und die verschiedenen Zubereitungsformen.

Unter den 500 Arzneimitteln sind etwa 30 Individua, und darunter finden sich zwei neue Gedanken (Elarson, Tricarbin); das ist das Ergebnis des Jahres 1912.

Die Rubrik „Neue Arzneimittel“ zu trennen in „Arzneimittel“ und „Spezialitäten“ ist nicht mehr möglich, denn es wird schwer sein, eine Grenze zu ziehen da, wo das Arzneimittel aufhört und die Spezialität anfängt. Zunächst kommt ein Arzneimittel heute nicht nur in seiner natürlichen Form auf den Markt, sondern gleichzeitig in Form von Zubereitungen, meist Tabletten oder Lösungen, wenn es nicht überhaupt nur in Tablettenform gehandelt wird.

Wo ist ferner die Grenze zu ziehen zwischen Arzneimitteln und Spezialitäten bei Gemischen, die mit einem neuen Namen belegt werden; ist z. B. Veronazetin, das Gemisch von Veronal, Phenazetin und Kodein, ein Arzneimittel oder eine Spezialität? Wenn man unter Spezialität versteht „fabrikmäßig und von einem Verfertiger nach besonderer Vorschrift hergestellte Zubereitungen“, dann sind die Migränine, Neurofebrine, Veronazetine zweifellos Spezialitäten, auch wenn sie nicht in Originalpackung gehandelt werden. (Diese Ableitung würde den Gepflogenheiten der Arzneitaxe nicht entsprechen.)

Bisher war man geneigt, als neue (chemische) Arzneimittel nur chemische Individua anzusehen und hat von den Mischlingen verlangt, daß sie Farbe, d. h. Abstammung, bekennen. Diese enge Begrenzung scheint sich jedoch leider nicht mehr halten zu lassen, denn gewissen Gemischen ist durch die Pharmakologie ein Bürgerrecht verliehen worden auf Grund ihrer besonderen therapeutischen Eigenart, wodurch sie sich auszeichnen und wodurch sie — das ist ohne Zweifel — wertvoll sind.

In diesem Sinne werden von der Arzneimittelliste des Deutschen Kongresses für innere Medizin Gemische bereits früher in der Medizin gebrauchter Substanzen, die einen neuen Namen tragen und dadurch den Anschein einer neuen Substanz erwecken, als zulässig erklärt, wenn sie eine anerkannte therapeutische Eigenart aufweisen.

Der Arzneimittelchemiker wird infolgedessen in Zukunft viel weniger gegen eine falsche Deklaration zu kämpfen haben, als es ja gar nicht mehr nötig ist, ein Mixtum compositum als chemisches Individuum zu frisieren, sondern der Kampfplatz hat sich verschoben, der Pharmakologe wird nachweisen müssen, daß dem verdächtigten Gemisch keine thera-

peutische Eigenart zukommt, und das dürfte bedauerlicherweise viel, viel schwieriger sein. Immerhin sind die Grundsätze des Kongresses eine rein private Meinungsäußerung, nach der sich der Arzneimittelchemiker nicht unbedingt richten muß, und es wird ihm freibleiben, nach wie vor auch Bedenken rein chemischer Natur geltend zu machen.

Die wichtigste Frage im Arzneimittelverkehr ist m. E. die: Kann und darf der Arzt zu den Arzneimitteln, die er verordnet, das vollste Zutrauen haben? Denn was nutzt dem Arzt all sein Wissen und seine Kunst, wenn er sich nicht auf seine Hilfsmittel verlassen kann. Die Frage ist unbedingt zu bejahen, wenn es sich um Mittel handelt, die der Apotheker selbst herstellt oder die er prüfen kann. Wir haben aber zwei Kategorien von Arzneimitteln, bei denen diese Voraussetzungen nicht zutreffen. Einmal die Mittel, für deren Echtheit, Reinheit und Güte der Apotheker nur dann einstehen kann, wenn er sie selbst herstellen würde, und dann solche fabrikmäßig hergestellte Individua, für deren Prüfung es noch keine Vorschriften gibt. Die Bedenken bei Arzneimitteln der ersten Art könnten behoben werden durch geeignete Maßregeln, die der zweiten Art dadurch, daß für jedes neu auftauchende Mittel eine Prüfungsvorschrift ausgearbeitet wird — Vorbedingung dazu wäre die Zentralprüfungsstelle, von der man nichts mehr hört, deren Notwendigkeit aber nicht geringer geworden ist — oder daß der Staat die Mittel mit einem amtlichen Prüfungszeichen versieht. Auf diese Weise könnte dem Arzte die Garantie geboten werden für die Echtheit und Reinheit.

Ob das Mittel aber die ihm beigelegte Wirkung hat, dafür eine Sicherheit zu übernehmen, dürfte in vollem Umfang unmöglich sein. Um die Spreu vom Weizen zu sondern, hat der Deutsche Kongreß für innere Medizin sich dieser schwerwiegenden Fragen angenommen. Gelöst sind die Fragen nicht, auf dem beschrittenen Wege können sie auch nicht gelöst werden. Der Kongreß hat eine Liste aufgestellt von Mitteln, deren Inserate den von dem Kongreß aufgestellten Grundsätzen [1]) entsprechen. Die Grundsätze fassen alles das zusammen, was bei einem ehrenwerten Arzneimittel verabscheuungswürdig ist, und decken sich mit den Forderungen, die auch der Arzneimittelchemiker an ein ernsthaftes Arzneimittel stellt; über den bisher abweichenden Standpunkt hinsichtlich der Gemische habe ich schon oben gesprochen.

Nun die Liste: Auch bei immer erneuter Betonung, daß es sich lediglich darum handelt, dem Arzte in der am 31. Dezember heraus-

---

[1]) **Grundsätze.**

Zur Aufnahme in die positive Liste des Kongresses sind **nicht geeignet** Mittel, deren Ankündigung lückenhaft oder unrichtig ist, demnach solche Mittel:

1. Deren Zusammensetzung oder pharmakognostische Zugehörigkeit verheimlicht wird.

   Dabei bedeutet Zusammensetzung für chemisch einheitliche Substanzen: Wissenschaftliche Bezeichnung, empirische Formel und, soweit bekannt, Strukturformel; für Gemische: Die Menge jedes differenten Bestandteils in einer bestimmten Menge des Handelsproduktes. Für Naturprodukte

gegebenen Liste eine Orientierung darüber zu ermöglichen, wieweit der Inhalt von Inseraten, Prospekten usw., die ihm in der Zeit vom 1. Januar bis zum 30. Juni in medizinischen Fachblättern begegneten, den Tatsachen entspricht oder sich wenigstens der Form nach rechtfertigen läßt, halte ich eine derartige Liste für ein zweischneidiges Schwert.

Was zunächst auffällt, ist, daß die Liste Mittel enthält, die in das Arzneibuch aufgenommen sind. Acetylsalizylsäure, Adeps lanae, Aether pro narcosi, Anästhesin, Apomorphin usw. stehen darin, ihre Annoncen entsprechen also den Grundsätzen, wobei es sich lediglich um Grundsatz 5 handeln kann, d. h. sie wären nicht aufgenommen worden, wenn über ihren Heilwert oder ihre Unschädlichkeit unbegründete oder irreführende Behauptungen aufgestellt worden wären. Ich vermisse in der Liste Aspirin. Nun ist die schwierige Frage die, ist Aspirin während der fraglichen Zeit nicht annonciert worden, oder ist über ihn der Stab gebrochen? Ein anderes Beispiel, Pituitrin (Parke, Davis & Co.) ist in die Liste aufgenommen, Pituglandol (Hoffmann-La Roche) fehlt darin, man fragt sich unwillkürlich, warum und wird stutzig. Da nun nicht jeder Arzt, wenn er die Liste durchsieht oder in der Liste nachsieht, sich die Frage vorlegt, „war es nicht inseriert oder hat es einen Hacken?“, so kann sich m. E. die Industrie eine derartige Liste nicht gefallen lassen.

Ich halte es nicht für richtig, die erste Siebung dadurch zu veranstalten, daß nur die inserierten Präparate unter die Lupe genommen werden, und ich kann die Beurteilung nach den Inseraten auch nur einseitig als eine brauchbare Vorarbeit zu dem, was die Zentralprüfungs-

---

bedeutet pharmakognostische Zugehörigkeit: die systematische Klassifizierung nach dem Stande der Wissenschaft.

2. Über deren Herkunft, Darstellung, Zusammensetzung oder Identitätsprüfung in den Ankündigungen irreführende Behauptungen aufgestellt werden.
3. Bei denen in verschiedenen Proben der Handelsware wesentliche Unterschiede der Zusammensetzung erwiesen worden sind.

   Als wesentliche gelten solche, die für Aussehen, Geschmack, Resorbierbarkeit sowie Qualität und Quantität der Wirkung merkliche Abweichungen bedingen.
4. Die als Gemische bereits früher in der Medizin gebrauchter Substanzen einen neuen Namen tragen, sofern dadurch der Anschein einer neuen Substanz erweckt wird; auszunehmen sind Gemische mit anerkannt therapeutischer Eigenart.

   Zulässig sind also Namen des Autors oder Herstellers oder sonstige Zusatzworte als Handelsmarken.

   Als Gemische gelten sowohl Mischungen mehrerer wirksamer Substanzen, als auch Mischungen, Lösungen usw. einer oder mehrerer wirksamer Substanzen mit unwirksamen, mögen sie nun künstlich hergestellt oder aus Naturprodukten gewonnen sein.

   Übergangsbestimmung:

   „Namen, die bis zum 1. Oktober 1912 in Gebrauch gekommen sind, sollen nicht beanstandet werden, falls sie in Klammern und ohne im Druck hervorgehoben zu sein, einer Bezeichnung zugefügt werden, die die wesentliche Zusammensetzung erkennen läßt“.
5. Über deren Heilwert oder Unschädlichkeit in den Ankündigungen unbegründete oder irreführende Behauptungen aufgestellt werden.

stelle leisten soll, ansehen. Für den Arzneimittelchemiker hat die Liste zurzeit kein direktes Interesse; das gemeinsame Ziel, das m. E. auch der Industrie erstrebenswert sein muß, ist und bleibt der Deklarationszwang und die Kontrollstelle.

Es ist nicht notwendig, daß die Kontrolle eine Angelegenheit des Reiches wird, sie könnte von dem führenden Bundesstaate ebensogut ausgeübt werden, wie dies mit bestem Erfolg hinsichtlich der Sera usw. in dem Königl. Institut für experimentelle Therapie in Frankfurt a. M. geschieht.

---

Die Abführmittel des Jahres 1912 sind fast ausschließlich Präparate des Phenolphthaleins, das sich hauptsächlich unter den gelegentlichen Arzneimittelfabrikanten immer noch einer großen Beliebtheit erfreut. Ein Konkurrent, sagt man, sei ihm erwachsen in dem **Carvacrolphthalein,** das nicht reizen und milder wirken soll.

Unter den Auszügen der Abführdrogen nimmt das **Sennatin** einen besonderen Platz ein. Es ist eine konzentrierte Lösung der Gesamtmenge der wirksamen Substanzen der Sennesblätter in haltbarer Form, d. h. mit Karbolsäure haltbar gemacht, ausgeschieden sind die Sennaharze und der größte Teil der Schleimstoffe. Sennatin dient lediglich zur subkutanen und intramuskulären Einspritzung und wird von Credé-Dresden bei habitueller Verstopfung, bei akuten und subakuten Darmstörungen und zur prophylaktischen Anwendung bei Bauch- und Bruchoperationen empfohlen.

Zahlreich sind die Erfahrungen, die mit **Hormonal** gemacht wurden. In vielen Fällen wurden nach der Injektion dieses die Darmperistaltik mächtig anregenden Zellproduktes, das in der Milz aufgespeichert ist, schwere Kollapserscheinungen beobachtet, die nach verschiedenen Autoren auf die blutdruckerniedrigende Wirkung des Hormonals zurückgeführt werden. Zuelzer, der Hormonal in die Therapie eingeführt hat, macht für die Kollapse eine Albumose verantwortlich, die Blutdrucksenkungen würden sich in den physiologischen Grenzen halten. Das alte Präparat wurde zurückgezogen und durch ein albumosefreies ersetzt, das von Zuelzer dauernd kontrolliert wird.

Ich darf mir wohl die prinzipielle Frage erlauben, wer garantiert dem Arzt dafür, daß er ein von Nebenwirkungen freies Präparat bekommt? Kann der Apotheker prüfen, ob das Mittel echt, rein und gut ist? Nein! Also müßte m. E. der Staat die Verantwortung übernehmen oder derartige Mittel dürfen in der Humanmedizin keine Verwendung finden, wenn ihre Wirkung bei kunstgerechter Anwendung[1]) nicht völlig einwandfrei erscheint.

[1]) W. Kausch und die chemische Fabrik a. A. vorm. E. Schering machen darauf aufmerksam, daß die Technik der Injektion eine große Rolle spiele. Es hat sich ergeben, daß die Größe der Blutdrucksenkung und das Auftreten oder Ausbleiben von schweren Erscheinungen (Cyanose, Atemnot, Wegbleiben des Pulses) von der Schnelligkeit abhängt, mit der die intravenöse Injektion vorgenommen wird. Läßt man die betreffende Lösung ganz langsam in die Vene eintreten, so wird der Blutdruck in keiner Weise beeinflußt. Läßt man (bei einem Hunde) zu-

Das schon bekannte **Peristaltin** ist nicht ein ausgesprochenes Abführmittel, sondern ein Excitans für die Darmmuskulatur, ein Mittel, das eine Steigerung des Tonus der glatten Darmmuskeln herbeiführt. Peristaltin ist nicht nur ein Symptomatikum, sondern gleichzeitig ein Heilmittel zur Bekämpfung der chronischen Obstipation auf Grund von Darmatonie. Die Indikationen sind denen des Sennatins ähnlich. Es ist ebenso wie Sennatin zur subkutanen Injektion verwendbar, kann jedoch auch per os gegeben werden, was bei Sennatin ausgeschlossen ist. In der Tierarzneikunde kann Peristaltin mit Erfolg angewendet werden.

Für uns besonders interessant ist eine Arbeit von Tschirch und Monikowski, die festgestellt haben, daß freie Anthrachinone, Chrysophansäure oder Frangula-Emodin in dem Peristaltin nicht enthalten sind, dagegen in Form von Glykosiden gebundene Anthrachinonderivate. Bei der Hydrolyse des Glykosidgemisches entstanden Rhamnose und vorwiegend Cascarol neben wenig Chrysophanol und Emodinmonomethyläther.

## Analgetica, Antipyretica und Antirheumatica.

In der Gruppe der Antipyretica, die als Ausgangspunkt der Arzneimittelsynthese überhaupt angesehen werden darf, die aber in den letzten Jahren unfruchtbar war, ist auch im abgelaufenen Jahr nur ein neues Mittel erschienen, das **Melubrin** (Meister Lucius und Brüning), dessen Aufgabe es ist, die dominierenden Salizylsäurepräparate zu ersetzen. Stoffe dieser Gruppe, die dieselbe Wirksamkeit wie die Salizylsäure aufweisen, aber frei von deren Nachteilen sind, kommen im Arzneischatz selten vor. In dem Melubrin ist der therapeutisch wertvolle Kern des Antipyrins erhalten, und dessen antineuralgische Wirkung durch Einführung des amidomethansulfosauren Natriums bedeutend verstärkt worden. Melubrin ist also ein Pyramidon, bei dem die beiden Methylreste der Aminogruppe durch H und $CH_2 . SO_3 . Na$, d. i. dem Rest des methylschwefligsauren Natriums ersetzt sind.

```
                            /H
CH3 . C=======C . N<
      |       |     \CH2 . SO3Na
      |       |
CH3 . N       CO
       \     /
        \ N /
          .
        C6H5
```

Melubrin

Das Melubrin ist verwandt dem **Neraltein**, das vor einigen Jahren in den Arzneischatz eingeführt worden ist und ein Phenacetin darstellt,

---

erst langsam, dann plötzlich schneller einlaufen, so genügt schon eine Menge von ½ bis 1 ccm Hormonal, um eine Senkung von 10—20 mm hervorzurufen. Die Senkung wird jedoch wieder behoben, wenn man langsam einlaufen läßt.

Man wird diese Beobachtungen wohl verallgemeinern dürfen und manchen Unfall bei intravenösen, vielleicht auch bei intramuskulären Einspritzungen auf Rechnung zu rascher Infusion zu setzen haben.

dessen Acetylgruppe durch $CH_2 . SO_3Na$ ersetzt ist, also das Natriumsalz der paraminophenetolmethylschwefligen Säure.

Als Mittel bei Gelenkrheumatismus und Gicht hat **Atophan** auch im Jahre 1912 Erfolge aufzuweisen. Dieselben Wirkungen wie dem Atophan, der 2-Phenylchinolin-4-Carbonsäure (2-Phenylcinchoninsäure), kommen auch den Estern dieser Säure zu und als **Novatophan** wird dem Äthylester der methylierten 2-Phenylcinchoninsäure noch der Vorzug vor Atophan gegeben, da es völlig geschmacklos ist, während Atophan bitter schmeckt. Die Präparate Paratophan, d. i. 6-methyliertes Atophan und Isatophan ein o-Methoxyatophan, die zuerst als ein geschmackloses Atophan in den Verkehr gebracht wurden, werden als von dem Novatophan überholt bezeichnet und werden nur noch auf besonderen Wunsch abgegeben. Ich kann mich des Eindrucks nicht erwehren, als ob im Herausbringen der Atophanreihe eine gewisse Hast und Übereilung stattgefunden habe, wenigstens ist mir kein Beispiel bekannt, daß innerhalb einer so kurzen Frist ein als mächtig wirkend eingeführtes Arzneimittel drei Variationen, die eine Verbesserung zum Ziele hatten, durchmachen mußte, bis endlich der gewünschte Effekt erzielt wurde. Wäre es im Interesse einer Stabilität des Arzneimittelmarktes nicht besser gewesen, die Voruntersuchungen noch etwas zu erweitern? Auf der anderen Seite lassen vielleicht Gründe geschäftlicher Art ein kleines Wettrennen um die Siegespalme der Gichtmittel erklärlich erscheinen, denn die Elberfelder Farbenfabriken traten mit **Acitrin,** dem Phenylcinchoninsäureäthylester, auf, der das Bindeglied zwischen Scherings Atophan und Novatophan darstellt, ebenso wie auch Paratophan zwischen beiden steht.

COOH, $C_6H_5$, N
Phenylcinchoninsäure
Atophan

$COOC_2H_5$, $C_6H_5$, N
Phenylcinchoninsäureäthylester
Acitrin

COOH, $CH_3$, $C_6H_5$, N
6-Methylcinchoninsäure
Paratophan

$COOC_2H_5$, $CH_3$, $C_6H_5$, N
6-Methylcinchoninsäureäthylester
Novatophan

Daß jedes dieser Mittel seine ganz besonderen Vorzüge vor jedem anderen Mittel hat, ist natürlich klar und ist in den Einführungsschriften zu den einzelnen Arzneimitteln genügend auseinandergesetzt.

Neue Salizylsäurepräparate sind nicht erschienen, wenn man nicht **Aspirin löslich** als ein solches ansehen will. Aspirin löslich ist

das Calciumsalz des Acetylsalizylsäure, das vor der freien Säure außer der Wasserlöslichkeit noch den Vorzug hat, daß es die unangenehmen Nebenwirkungen des Aspirins (Magendrücken, Übelkeit) nicht auslöst. Aspirin löslich, Calcium acetylosalicylicum, Kalmopyrin und Tylcasin sind Handelsnamen für ein und dasselbe chemische Individuum.

Mit der Acetylsalizylsäure nahe verwandt ist **Ervasin**, die Acetylparakresotinsäure

$$C_6H_3(CH_3)(COOH)(O.COCH_3)$$

die ebenso wie ihr Calciumsalz zu den gleichen Zwecken wie Aspirin und Acetylsalizylsäure und deren Calciumsalze Verwendung findet. Die Nebenwirkungen der Salizylsäure sollen von dem Ervasin oder von der daraus abgespaltenen p-Kresotinsäure nicht hervorgerufen werden.

Ein neues und stark wirkendes Hypnoticum und Sedativum, das an Wirksamkeit dem Veronal noch überlegen ist, erschien unter dem Namen **Luminal**. Es ist ein Phenyläthylmalonylharnstoff, also ein Veronal, in dem eine Äthylgruppe durch den Phenylrest ersetzt ist, eine Phenyläthylbarbitursäure.

$$\frac{C_6H_5}{C_2H_5}>C<\frac{CO-NH}{CO-NH}>CO$$

Luminal

Luminal besitzt eine überaus sichere und prompt schlafmachende Wirkung, 0.2 g bis 0.3 g Luminal zeitigten denselben Effekt wie 0.5 g Veronal; es dient besonders in der Psychiatrie zur Bekämpfung schwerer Erregungszustände. Es ist fast frei von Geschmack und kann in Form seines Natriumsalzes subkutan angewendet werden. Da Luminalnatriumlösungen durch Kochen und längeres Stehenlassen unter Abspaltung von Kohlensäure und Bildung eines Niederschlags von Phenyläthylacetylharnstoff zersetzt werden,

$$\frac{C_6H_5}{C_2H_5}>CH-CO.\frac{NH}{NH_2}>CO+CO_2$$

so sollen die Lösungen mit Wasser bereitet werden, das zuvor durch Kochen sterilisiert und dann auf 30° abgekühlt worden ist, und die Lösungen sollen nicht längere Zeit aufbewahrt werden. Die Literatur über Luminal ist bedeutend.

Neben diesem heroischen Mittel ist als zweites bromfreies Präparat zu erwähnen **Neu-Bornyval**, der Isovalerylglykolsäure-Bornylester von der Formel

$$(CH_3)_2.CH.CH_2.COO.CH_2.COO\,C_{10}H_{17}$$

(Bornyval alt ist der Isovaleriansäureester des Borneols). Neu-Bornyval wird das aus Chloressigsäurebornylester mit baldriansauren Salzen dargestellt. Während im Bornyval die wirksamen Bestandteile direkt mit-

einander verkettet sind, wird bei der Synthese des neuen Bornyvals ein Glykolsäuremolekel dazu benutzt, Baldriansäure und Borneol zu einem neuen Ester zu verbinden. Dieser neue Ester ist beständiger gegen Säuren als der alte; er wird von Magensaft nicht gespalten, sondern erst im Darm unter Aufnahme von 2 Molekeln Wasser in Borneol, Baldriansäure und Glykolsäure zerlegt. In der pharmakologischen Wirkung ist kein Unterschied zwischen dem alten und dem neuen Präparat, und so wird es als eine wesentliche Verbesserung des seit etwa neun Jahren bewährten Bornyvals deswegen betrachtet werden können, weil es nicht den eigentümlichen Geruch wie dieses besitzt und nicht das unangenehme Aufstoßen nach dem Einnehmen hervorruft.

Interessant ist eine Mitteilung von Gilberto Mei-Gentilucci über die vergleichende pharmakologische Untersuchung des Bornyvals und des Gynovals, des Bornylisovalerianats und des Isobornylisovalerianats, die trotz der nahen chemischen Verwandtschaft verschiedene Wirkung hervorrufen. Bornyval lähmt das Zentralnervensystem, während Gynoval Krämpfe hervorruft. Die beiden Alkohole für sich, Borneol und Isoborneol wirken gleichartig lähmend auf das Zentralnervensystem.

Bevor ich zu den bromhaltigen Mitteln übergehe, ist noch das **Aleudrin** zu besprechen. Aleudrin ist der Carbaminsäureester des αα-Dichlorisopropylalkohols von der Formel

$$\begin{array}{c} CH_2Cl \\ \cdot \\ CHO.CONH_2 \\ \cdot \\ CH_2Cl \end{array}$$

der sich in kleinen Dosen als Sedativum erwiesen hat und in Gaben von 1 g beim Menschen einen mehrstündigen Schlaf hervorruft. Mit Wasser, das 2% Glyzerin enthält, läßt sich eine 2%ige Aleudrinlösung herstellen, aus der bei Körpertemperatur nichts herauskrystallisiert.

In dem **Brophenin** ist, wie schon der Name sagt, Brom enthalten in Verbindung mit Phenetidin. Brophenin ist ein Bromisovalerylaminoacetat-p-phenetidin, ein Bromisovaleryl-Phenocoll von der Formel

$$NH.COCH_2.NHCOCHBrCH(CH_3)_2$$

$$OC_2H_5$$

Es ist ein Sedativum, das in Dosen von 0.5 g bis 1.5 g zwei- bis viermal täglich gegeben werden soll.

Weitere bromhaltige Präparate dieser Gruppe sind das Adamon und das Zebromal. Beides sind Derivate der Dibromdihydrozimtsäure, und zwar ist Zebromal der Äthylester, Adamon der Borneolester.

$$C_6H_5.CHBr.CHBr.COO\,C_2H_5 = \text{Zebromal}$$
$$C_6H_5.CHBr.CHBr.COO\,C_{10}H_{17} = \text{Adamon.}$$

**Zebromal** hat vor dem Adamon den Vorzug des größeren Bromreichtums, es enthält 47.5% Brom und kann infolgedessen an Stelle von

Bromalkalien gegeben werden. Wenn es auch nicht als deren vollwertiger Ersatz angesprochen werden kann, so zeichnet es sich doch durch seine außerordentlich gute Bekömmlichkeit aus, insbesondere leiden Appetit, Magen, Darm und das Herz nicht unter dieser Art von Brommedikation, die längere Zeit ohne Störung fortgesetzt werden kann.

**Adamon** enthält nur 35% Brom, dafür auch 35% Borneol. Bei sexuellen Reizerscheinungen hat sich Adamon als Kombination zweier bekannter Anaphrodisiaca bewährt, und ganz besonders wird es als prophylaktisches Beruhigungsmittel in der zahnärztlichen Praxis empfohlen.

Trotz der nahen Verwandtschaft beider Präparate hat jedes seine Eigenart und sein eigenes Verwendungsgebiet.

Neuronal, Bromdiäthylacetamid, ist schon seit Jahren als Sedativum und Hypnoticum bekannt, es hat eine neue Anwendung erhalten in der Kombination mit Amylenhydrat, die eine spezifische Wirkung bei bedrohlichen epileptischen Zuständen äußern soll. Auch Neurofebrin, das Gemisch von Neuronal und Antifebrin, das schon vor Jahren aufgetaucht war, wird neuerdings wieder wegen seines Erfolges bei Schmerzen aller Art empfohlen.

Ich kann die Brompräparate nicht verlassen, ohne auf eine Neuerscheinung aufmerksam zu machen, ein altes Mittel in gänzlich neuem Gewande, ein Blick in die Zukunft; **Sedobrol-Roche,** Bromnatrium in Verbindung mit Bouillonwürfeln.

In allen Fällen, in denen Bromsalze mit Erfolg Anwendung finden, lassen sich natürlich die Sedobroltabletten verwenden, sie bilden in $^1/_4$ *l* heißem Wasser gelöst eine angenehm schmeckende Brühe. Ganz besonders empfohlen werden sie bei jahrelangem Bromgebrauch, wie er erforderlich ist, um bei Epilepsie dauernde Anfallsfreiheit zu erzielen. Eine erhöhte Leistung erzielt man bei Bromkuren, wenn eine möglichst salzarme, d. h. chlornatriumarme Kost dabei gereicht wird, und es kann deswegen als ein Fortschritt betrachtet werden, die Suppe mit Bromnatrium zu salzen.

Im vorliegenden Falle, wo eine versehentliche Darreichung einer Bromsalzsuppe an eine Person, für die sie nicht bestimmt ist, keinen Schaden verursachen wird, dürfte man auch gegen die eigenartige Form, die keine Effekthascherei ist, sondern deren Anlaß in der besonderen Art und den Nebenumständen einer langdauernden Bromkur zu suchen ist, nichts einwenden können. Vor einer Erweiterung und mannigfachen Ausgestaltung der Arzneiform in dieser Richtung bleiben wir aber hoffentlich verschont.

Für den Gesetzgeber wird es nicht leicht sein, bei einer neuen Kaiserlichen Verordnung die der Apotheke vorzubehaltenen Arzneiformen (Biskuits, Pralinées, Bouillonwürfel) zu fassen. Vielleicht ist es angängig, an Stelle und als Erweiterung der Positionen, Verzeichnis A: 6. Kapseln gefüllte, 9. Pastillen, Tabletten, Pillen und Körner, 11. Suppositorien usw. zu setzen: „Arzneimittel in dosierter Form". Damit würden auch z. B. die abgeteilten Pulver getroffen, was m. E. nicht unrichtig sein dürfte, denn es wird durchaus nicht unmöglich sein, daß Stoffe, die zur Dosierung in Tabletten ungeeignet sind, in Form von abgeteilten Pulvern den Weg (auch außerhalb der Apotheken) in das Publikum finden.

Über **Codeonal**, das diäthylbarbitursaure Kodein, das im vorigen Jahre an dieser Stelle bereits ausführlich besprochen wurde, liegen eine Reihe klinischer Erfahrungen vor, aus denen zu entnehmen ist, daß die Vorzüge des Codeonals als kräftiges Schlafmittel darin liegen, daß die narkotische Dosis eine geringe ist (0.6 g Codeonal wirken wie 1 g Diäthylbarbitursäure), daß die Dosis letalis des Codeonals (beim Kaninchen) höher liegt als die des Natrium diaethylbarbituricum, und daß endlich im Gegensatz zum Veronal das Codeonal so gut wie keine Temperaturherabsetzung hervorruft und ohne schädigende Wirkung auf den Kreislauf ist. Codeonal ist, um es noch einmal in das Gedächtnis zurückzurufen, eine Mischung aus 2 Teilen Codeinum diaethylbarbituricum und 15 Teilen Natrium diaethylbarbituricum.

Gleichfalls ein Gemisch ist **Veronazetin.** v. Noorden fand, daß bei gleichzeitiger Verabreichung von Phenacetin die Hälfte der üblichen Veronaldosis zur hypnotischen Wirkung genüge. Aus dieser Anregung entstand das Veronazetin, Tabletten aus je 0.3 g Natrium diaethylbarbituricum, 0.25 g Phenacetin und 0.025 g Codeinum phosphoricum.

In dem **Chineonal** liegt eine molekulare Vereinigung von Chinin und Veronal vor, und zwar kommen hier abgerundet 2 Teile Chinin auf 1 Teil Veronal; im Vordergrunde steht bei diesem Mittel weniger die hypnotische als die spezifische sedative Wirkung des Chinins, die aber durch das Veronal erheblich unterstützt wird. Zur Bekämpfung der Seekrankheit wird Chineonal gute Dienste leisten können, wenigstens wird Veronal schon seit längerer Zeit dagegen angewandt, und in letzter Zeit wurde von französischer Seite wieder einmal Chinin sehr empfohlen.

Die hauptsächlichste Anwendung wird jedoch Chineonal bei Keuchhusten finden, nicht zu dessen Heilung, ein Keuchhustenmittel besitzen wir noch nicht, aber als ein prompt wirkendes Mittel zur Kupierung und Modifikation der konvulsivischen Anfälle.

Chineonal schmeckt bitter, besonders für die Kinderpraxis kommen deshalb dragierte Tabletten zu 0.1 g und 0.2 g neben den gewöhnlichen Tabletten zu 0.3 g in den Handel. Nach dem Patentanspruch wird Chineonal hergestellt entweder durch kurzes Zusammenschmelzen der Komponenten, oder indem man Chinin und Veronal als solche oder in Form ihrer Salze in geeigneten Lösungsmitteln längere Zeit aufeinander einwirken läßt.

Das Chineonal leitet uns hinüber zu den **Chininpräparaten,** von denen außer dem Chineonal zwei neue erschienen sind, Insipin, Hydrochinin und wobei Sinecain, Chinin als Lokalanästhetikum zu erwähnen ist.

Das Problem, ein geschmackloses, aber doch wirksames Chininpräparat zu gewinnen, ist alt. Einen neuen Beitrag hierzu liefert **Insipin** (abgeleitet von insipidus, geschmacklos), unter welchem Namen das Sulfat des Diglykolsäureesters des Chinins in den Handel kommt.

$$O\left<\begin{matrix} CH_2 . COO . C_{20}H_{23}N_2O . \\ CH_2 . COO . C_{20}H_{23}N_2O . \end{matrix}\right. H_2SO_4 . 3\,H_2O$$

Insipin enthält ebensoviel Chinin als Chininum sulfuricum, durch Alkalien, auch durch die alkalische Darmverdauung wird es sehr leicht gespalten.

Im Tierversuch wurde die sehr geringe Toxizität des Insipins festgestellt und die klinischen Erfahrungen sprechen zu seinen Gunsten besonders in Fällen, in denen die Verwendung eines geschmacklosen Präparates angezeigt ist.

Ein weiteres Chininderivat ist das **Hydrochinin. hydrochloricum,** das sich vom Chinin durch einen Mehrgehalt von 2 Wasserstoffatomen unterscheidet und die Zusammensetzung $C_{20}H_{26}N_2O_2 . HCl . 2 H_2O$ besitzt. Das Hydrochinin kommt in kleinen Mengen in der Chinarinde vor und ist in seinen Eigenschaften dem Chinin sehr ähnlich. Es ist den Vereinigten Chininfabriken Zimmer & Co., Frankfurt a. M., gelungen, das Hydrochinin künstlich herzustellen und somit der therapeutischen Verwendung zugänglich zu machen. Wie die Chininsalze, so schmecken die Salze des Hydrochinins stark bitter, sie unterscheiden sich jedoch von Chininsalzen durch die leichte Löslichkeit. Salzsaures Chinin löst sich bei Zimmertemperatur in 34 Teilen Wasser, während das salzsaure Hydrochinin schon in 3 Teilen Wasser löslich ist. Hydrochininsalze können somit mit Vorteil zur subkutanen Injektion benutzt werden. In der Wirkung unterscheidet sich Hydrochinin von Chinin dadurch, daß Trypanosomen viel rascher und vollständiger aus der Blutbahn verschwinden. Gegen Malaria wird es von Giemsa und Werner empfohlen, bei Keuchhusten kann es subkutan mit Erfolg angewandt werden, und schließlich kann Hydrochinin wie die übrigen Chininderivate, besonders Chinin und Anhydrocupreïn zur Anästhesierung, z. B. zur Totalanästhesie der Hornhaut verwendet werden.

Zur Anästhesie wird ferner **Sinecain** benutzt, d. i. eine Lösung von Chininum muriaticum und Antipyrin ev. unter Zusatz von Adrenalin. Das Antipyrin soll die Löslichkeit des Chinins erhöhen und den brennenden Einstichschmerz (den Hydrochinin nicht hervorruft) lindern. Sinecain kommt in sog. Veloxampullen in den Handel, das sind weithalsige Ampullen, die mit einem Gummiplättchen, wie die Soxhleth-Milchflaschen verschlossen werden. Bevor Sinecain zur Lumbalanästhesie beim Menschen benutzt wird, müssen unbedingt noch weitere experimentelle und klinische Erfahrungen gesammelt werden.

Von neuen Alkaloidgemischen ist **Narcophin** in den Handel gekommen, ein, wie W. Straub in Freiburg es nennt, rationelles Opiumpräparat. Von der Erfahrung ausgehend, daß das Opium eine Reihe von Vorzügen gegenüber seinem hauptsächlich wirksamen Bestandteil, dem Morphin, aufweist, ist das Pantopon entstanden, dem später noch einige Worte zu widmen sein werden. Straub hat nun gefunden, daß es nicht die 20 anderen Opiumalkaloide sind, die die Morphinwirkung steigern, sondern daß die potenzierende Kraft in erster Linie dem an sich fast wirkungslosen Narkotin zukommt. Narkotin ist im Opium in sehr wechselnder Menge von 1 bis 10% enthalten. Ein Mischungsverhältnis, in dem die potenzierende Kraft des Narkotins gegen das Morphin am meisten zutage tritt, ist 1 Morphin + 1 Narkotin und dieses Verhältnis läßt sich mit absoluter Konstanz darstellen, indem man beide Alkaloide an die gleichfalls im Opium enthaltene Mekonsäure bindet.

Das Doppelsalz Morphin-Narkotin-Mekonat ist das Narcophin und ein Drittel davon (31.2%) ist Morphin.

Die Grundlage des Narcophins und des Pantopons sind Erwägungen von Bürgi über die wirkungspotenzierenden Momente in Arzneigemischen. Die Kombinationsregel von Bürgi sagt, daß Arzneien derselben Hauptgruppe bei gleichzeitiger Wirkung im allgemeinen dann einen potenzierten Gesamteffekt ergeben, wenn sie verschiedene pharmakologische Angriffspunkte haben, und Bürgi glaubt für die Reihe der Narkotika die Richtigkeit dieser Regel experimentell erwiesen zu haben. Die Allgemeingültigkeit dieser Anschauung wird von verschiedenen Forschern zurzeit nicht anerkannt, und es wäre wohl verdienstvoll von einem der Herren Pharmakologen, uns in einem besonderen Vortrage über diese Verhältnisse zu unterrichten.

Jedenfalls hat bis jetzt die Bürgische Anschauung ihre Stütze in Pantopon und in den Scopolamin-Mischnarkosen, speziell Scopolamin-Pantopon-Narkosen gefunden.

Das **Pantopon** hat im vergangenen Jahre die größte Beachtung von seiten der medizinischen Wissenschaft gefunden. Es würde viel zu weit gehen, wollte ich alle einzelnen Indikationen hier anführen. Besonders erwähnt sei dagegen eine analytische Arbeit von Anneler über die Bestimmung des Morphins in Opiaten, speziell im Pantopon.

Eine neue Darreichungsform des Pantopons ist der Pantoponsirup, der 0.05 g Pantopon in 100 g Sirup enthält und als Spezialität der Fabrik in den Handel kommt. Ein Eßlöffel voll entspricht 0.01 g Pantopon = 0.005 g Morphin.

Diese neue gebrauchsfertige Arznei kann ich nicht als eine glückliche Bereicherung des Arzneischatzes ansehen, nicht nur deswegen, weil der Apotheker auf ärztliche Verordnung diese Mischung auch vornehmen könnte, was doch eigentlich die ureigenste Domäne des Apothekers ist, sondern weil man es vermeiden sollte, stark wirkenden Arzneimitteln die Form des Sirups zu geben, noch dazu in harmlos aussehender Spezialitätenpackung. Wäre die Mehrzahl der Ärzte für eine derartige Arzneiform, dann hätte das neue Arzneibuch sicher nicht an einem Sirupus Codeini vorübergehen können.

Bei dem Erfolge, den das Pantopon aufzuweisen hat, ist es „selbstverständlich", daß Nachahmungen erschienen sind. Drei sind mir bekannt geworden, Summopon, Opiopan und Opiopon. Das letztere wird neuerdings als Nealpon in den Handel gebracht. Über die wechselnde Zusammensetzung des Opiopon—Nealpon hat Mannich berichtet. Die Erwiderung der herstellenden Fabrik in der Apothekerzeitung gibt einen Einblick in den Abgrund der Arzneimittelfabrikation, der einen schaudern läßt. Den Apotheker trifft in keiner Weise ein Vorwurf, er hat abzugeben, was der Arzt verordnet, unbekümmert um eine wechselnde Zusammensetzung dieser Präparate, aber ich kann den Arzt nicht verstehen, der derartige unkontrollierte Arzneimittel anwendet; wenn man schließlich zu den Originalpräparaten einer großen renommierten Fabrik noch Zutrauen haben darf, das Beispiel der Pantoponsurrogate

zeigt deutlich die dringende Notwendigkeit der Zensur, die Medizinalpolizei hat die unabweisliche Pflicht, geregelte Zustände zu schaffen.

**Laudanon** ist gleichfalls ein Kind der Pantoponidee, es enthält aber die Alkaloide nicht in dem Verhältnis, wie sie im Opium enthalten sind, sondern es ist eine Lösung von gewogenen Mengen der salzsauren Alkaloide. Es kommt in zwei Stärken Laudanon I und Laudanon II in den Handel; ob diese auch bei anderen Mitteln neuerdings beliebte, anscheinend von den Sera usw. übernommene Art der verschieden starken Dosierung zu billigen ist, möge der Entscheidung der Ärzte überlassen bleiben. Zur Sicherung des Arneimittelverkehrs trägt sie nicht bei.

Ein neues Präparat der Pantoponreihe ist das **Opon,** das morphinfreie Pantopon, ein lockeres, braunes Pulver, das leicht in Wasser löslich ist und die gesamten Nebenalkaloide des Opiums als salzsaure Salze enthält. Das morphinfreie Pantopon wurde von Winternitz in Halle geprüft; es hat sich gezeigt, daß die vereinigten Nebenalkaloide des Opiums in großen Dosen hypnotische Eigenschaften entfalten und dabei frei von unangenehmen Nebenwirkungen sind. Da aber der schlechte Geschmack und die hohen Dosen den praktischen Wert in Frage stellen, so soll Opon nicht in den Handel kommen.

Wie den Eintragungen in die Warenzeichenrolle zu entnehmen ist, wird man Versuche machen, dem Pantopon analoge Mittel aus Ipecacuanha, Bärentraubenblättern und anderen Drogen herzustellen, über ein fertiges Mittel dieser Reihe ist aber in diesem Winter noch nicht zu berichten.

Aus der Reihe der Secale- und Hydrastispräparate sind zu erwähnen als neu Erystypticum Roche und Systogen oder Utéramine La Zyma.

**Erystypticum** ist ein internes Haemostaticum in der Kombination Hydrastisextrakt, Hydrastinin. synthet. „Roche" und Secacornin, es ermöglicht also die Entfaltung der Hydrastis- und Secalewirkung zugleich. Der Wirkungswert des Präparates wird von der Fabrik nach einem besonderen Verfahren auf eine gleichbleibende Stärke eingestellt.

Das Verfahren ist nicht bekannt, so daß eine Nachprüfung, die für den Arzt sicher erwünscht wäre, nicht möglich ist, und somit liegt in dem Vertrauen zu der herstellenden Firma die einzige Berechtigung zur Anwendung dieses Mittels.

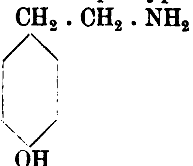
Ob sich die Industrie mit dieser Taktik nicht selbst ihr Grab gräbt? Es wäre doch immerhin möglich, daß die Ärzte einmal merken werden, wie sehr sie sich in die Hände der Industrie gegeben haben. — Diese Betrachtung richtet sich weniger gegen den speziellen Fall des Erystypticums, sie ist vielmehr aus der Gefahr einer Verallgemeinerung der nicht ohne weiteres zu prüfenden Behauptung von der Kontrolle der gleichbleibenden Wirkung durch den Hersteller entsprungen.

Auch in der inneren Medizin soll Erystypticum Anwendung finden und zwar bei Lungen-, Magen-, Nasen- und Blasenblutungen, Aorteninsuffizienz, Diabetes insipidus, Seekrankheit, Pollutionen, Bettnässen usw.

Das **Secacornin,** das einen Bestandteil des Erystypticum bildet, war mehrfach Gegenstand von Abhandlungen, besonders im Vergleich zu der Wirkung des Hypophysenextraktes.

Eine Vereinigung der Wirkungen von Secale und Hypophysenextrakt strebt das **Secapitrin** an.

Welcher Stoff oder welche Stoffe die Träger der typischen Mutterkornwirkung sind, ist noch nicht völlig aufgeklärt, Barger und Dale sprechen dafür das Ergotoxin an. Bei den weiteren Untersuchungen haben die genannten Forscher das p-Oxyphenyläthylamin isoliert,




das sich als wirksam erwies.

Ob dieser Stoff in dem Mutterkorn präformiert vorkommt, steht nicht fest, es ist wahrscheinlich, daß er sich erst beim Behandeln mit Wasser bildet; jedenfalls steht das fest, daß das p-Oxyphenyläthylamin in allen mit Hilfe von Wasser hergestellten Mutterkornextrakten vorkommt.

Dieses p-Oxyphenyläthylamin wird jetzt synthetisch hergestellt und kommt unter den Namen **Systogen** (und **Utéramine**) in den Handel. Die Literatur darüber ist noch spärlich, die bis jetzt vorliegenden Mitteilungen lassen aber erkennen, daß es sich um ein Präparat mit deutlicher Secalewirkung handelt.

Die Digitalispräparate wurden vermehrt durch das neue **Digifolin.** Digifolin ist ein trockenes Präparat aus Fingerhutblättern, das einerseits dadurch charakterisiert ist, daß es die gesamten auf das Herz therapeutisch wirksamen Glykoside der Digitalisblätter, also hauptsächlich Digitoxin und Digitalein (bzw. Gitalin nach F. Kraft) im natürlichen Mischungsverhältnis enthält. Andererseits werden bei der Herstellung des Digifolins die teils unwirksamen, teils schädlichen Nebenstoffe der Digitalisblätter beseitigt. Insbesondere werden die Saponine der Digitalis (nach Schmiedeberg Digitonin, nach F. Kraft $\alpha$-, $\beta$- und $\gamma$-Digitsaponin) vollkommen entfernt. Die Saponine haben die Wirkung, lokale Entzündungen hervorzurufen. Ihre Beseitigung ist demnach sowohl für die Darreichung per os wünschenswert, als auch für die subkutane Applikation, um lokale Reizerscheinungen im Unterhautzellgewebe zu verhüten.

Die Erfahrungen am Krankenbett haben gezeigt, daß Digifolin subkutan und intravenös injiziert werden kann, ohne Reizerscheinungen hervorzurufen.

Digifolin, eine hellbraune, körnige Substanz, gibt die Kellersche Digitoxinreaktion und die Kilianische Digitalinreaktion. Aus Digifolin läßt sich ferner kristallisiertes Digitoxin in relativ großer Menge herstellen.

Packungen und Wirkungswert:

a) Tabletten in Originalröhrchen zu 12 und 25 Tabletten. Jede Tablette entspricht an Wirkungswert 0.1 g Fol. Digital. titrat. Caesar u. Loretz.

b) Sterile Ampullen in Originalschachteln zu 5 und 20 Ampullen. 1 ccm Ampulleninhalt entspricht an Wirkungswert 0.1 g Fol. Digital. titrat. Die Digifolinampullen enthalten außer den wirksamen Glykosiden nur noch Wasser und Kochsalz.

c) Digifolin. c. Sacchar. 1 : 100 in Originalgläsern zu 10 und 50 g für die Rezeptur, zur Bereitung von Lösungen (an Stelle von Infus. Digital.) und Pulvern (statt Fol. Digital. pulv.) für den inneren Gebrauch.

1 g Digifolin. c. Sacch. 1 : 100 entspricht an Wirkungswert 0.1 g Fol. Digital. titrat.

**Digipuratum,** das Extractum Digitalis depuratum, das gleichfalls frei von den Saponinen ist, erscheint in Form der Digipuratumlösung zum Einnehmen. Die Veranlassung zu dieser Arzneiform gab eine Arbeit von Gottlieb und Ogawa, die folgendes Ergebnis hatte. Der wirksamste Bestandteil der Fingerhutblätter, das Digitoxin, wird nicht im Magen, sondern erst im Darm resorbiert. Die Resorption erfolgt langsam und ist frühestens in 5—6 Stunden vollendet. Für die Bewertung der einzelnen Digitalispräparate ist deren Resorbierbarkeit von großer Bedeutung.

Aus dem Digipuratum wird das Digitoxin bedeutend rascher resorbiert, als aus dem Blätterpulver der Digitalis. Digipuratum reizt die Magenschleimhaut deutlich weniger als die Blätter und passiert den Magen rascher als Digitalisinfus, wodurch der Brechreiz stark zurückgedrängt wird.

Die Harnantiseptika sind durch zwei neue Salze des Standardpräparates dieser Reihe, des Hexamethylentetramins vermehrt worden. Amphotropin ist ein kampfersaures Hexamethylentetramin, Hexal ist das sulfosalizylsaure Salz. (Von Saliformin, dem salizylsauren Hexamethylentetramin, das vor etwa 20 Jahren von Merck eingeführt wurde, hört man merkwürdigerweise nicht mehr viel.)

**Amphotropin** wird nach einem zum Patent angemeldeten Verfahren hergestellt, indem man molekulare Mengen beider Komponenten in einem geeigneten Lösungsmittel aufeinander einwirken läßt und das gebildete Reaktionsprodukt ausfällt.

Die Methode, aus Säuren und Basen mit Hilfe geeigneter Lösungsmittel Salze herzustellen, ist im abgelaufenen Jahre mehrfach patentiert worden. Nach einem allgemeinen Grundsatz unseres Patentrechtes ist bei einem chemischen Prozeß nicht daß Endprodukt, sondern nur das Verfahren schutzfähig. Wenn man nun auch darin eine Entartung erblicken kann, daß derartige allgemeine Verfahren patentfähig sind, wenn wenigstens im Einzelfalle eine bisher noch nicht dargestellte Verbindung herauskommt, so möchte ich daraus der patentsuchenden Firma keinen Vorwurf machen; es muß jeder sehen, seine Präparate in möglichst großem Umfang mit den zu Gebote stehenden Mitteln zu schützen, so lange es keinen wirksameren Schutz des geistigen Eigentums auf dem Gebiete der Arzneimittelfabrikation gibt.

Um wieder zu dem Amphotropin zurückzukehren, so wird als Hauptvorteil angegeben, daß bereits Dosen von 0.5 bis 0.75 g den

gleichen therapeutischen Effekt auslösen, wie die doppelte Gewichtsmenge seiner Komponenten. Es ist für mich ohne Zweifel, daß die Kombination von Kampfersäure und Hexamethylentetramin eine gesteigerte desinfizierende Wirkung auf die Harnwege hat als die einzelnen Bestandteile jeder für sich allein. Was es aber mit der doppelten Gewichtsmenge, eine Angabe, die nicht ohne weiteres verständlich ist, für eine Bewandtnis hat, geht aus der Arbeit von Remete in Budapest hervor, der der Urheber des Amphotropins ist. Nach Remete muß ein Gemisch von Kampfersäure und Hexamethylentetramin in Dosen von 1.2 bis 1.5 g gegeben werden, um energische Effekte erzielen zu können; auch diese Mitteilung ist erst verständlich, wenn man liest, daß Remete nicht molekulare oder annähernd molekulare Mengen gegeben hat, sondern daß das „Gemisch" von Acidum camphoricum und Hexamethylentetramin nur in Dosen von Acidum camphoricum 1.0 + Hexamethylentetramin 0.5 eine energische Wirkung mit Epithelregeneration zeigt, wie es dem kampfersauren Hexamethylentetramin zukommt. Das das kampfersaure Salz aus rund 60% Base und 40% Säure besteht (genau 58.33% Hexamethylentetramin und 41.67% Kampfersäure), so bin ich der Ansicht, daß ein Gemisch von 0.3 g Hexamethylentetramin und 0.2 g Kampfersäure denselben Effekt erzielt hätte wie 0.5 g des Salzes. Auf demselben Umstand basiert die Angabe von Remete, daß Amphotropin in Wasser zu 10% löslich ist, das „Gemisch" (nämlich das Gemisch 1.0 Acid. camphor., 0.5 Hexam.) nur 0.9 : 100.

Einer derartigen Beweisführung für die Überlegenheit eines Salzes über eine Mischung nicht stöchiometrischer Mengen hätte es bei Amphotropin nicht bedurft.

Von dem zweiten Mittel dieser Reihe, dem **Hexal**, ist in chemischer Hinsicht nichts besonderes zu erwähnen. Hexal ist das sulfosalizylsaure Hexamethylentetramin, das gleichfalls nach einem patentierten Verfahren, und zwar durch Vermischen der alkoholischen Lösungen der Komponenten hergestellt wird.

Die Sulfosalizylsäure hat vor der Salizylsäure den Vorzug, daß sie Magen und Nieren nicht reizt. Dem Hexal wird außer seiner spezifischen Wirkung noch eine diuretische Wirkung nachgerühmt, die für die Fälle, in denen es angewandt wird, natürlich nur von großem Vorteil sein kann. Der Hauptwert des Hexals vor allen anderen Hexamethylentetraminverbindungen liegt darin, daß die Sulfosalizylsäure adstringierend wirkt und bei ihrer Anwendung Blasenspülungen mit Silbernitrat und ähnlichen Mitteln meist entbehrlich werden sollen.

Die Jodmedikation hat keine Bereicherung durch neue Mittel erfahren, dagegen ist die Literatur über **Jodostarin**, das Dijodid der Taririnsäure, beachtenswert; aus ihr geht hervor, daß Jodostarin den Anforderungen, die an ein gutes Jodpräparat gestellt werden, entspricht. Es ist relativ ungiftig, es wird bald resorbiert, aber nicht zu schnell ausgeschieden, die Ausnutzung ist eine ausreichende, es ist geschmacklos und es ist nicht teuer.

In der Reihe der organischen Arsenverbindungen beansprucht immer noch das größte Interesse das **Salvarsan**, während die

Literatur über Atoxyl und Arsacetin, die nunmehr Eingang in das Arzneibuch gefunden haben, auf ein Minimum gesunken ist. Der gegenwärtige Stand der Salvarsantherapie bei Lues, der sich aus den Hoffnungen, Lobpreisungen und Anfeindungen herausschälen läßt, dürfte der sein, daß man die „sterilisatio magna mit einer Dosis" fallen läßt. Die Todesfälle dürften auf Nierenschädigungen zurückzuführen sein, so daß man darauf kommt, nur nach sorgfältigster Beobachtung der Temperaturkurve und der Urinausscheidungskurve zunächst mit einer Tastdosis von 0,1 *g* Salvarsan zu beginnen, und dabei alle Kautelen beachtet. Eine auftretende Temperatursteigerung ist eine deutliche Warnung zu vorsichtigem Vorgehen. Überhaupt soll man nach dem Grundprinzip der Chemotherapie mit steigenden Dosen arbeiten. Nach wie vor wird Kombination mit Quecksilber empfohlen, und zwar mehr mit organischen Quecksilberverbindungen. Es hat den Anschein, als ob man auch hierbei vorsichtig sein müsse, da möglicherweise der Vergiftungskoeffizient des Quecksilbers durch die Salvarsantherapie herabgesetzt, die Giftigkeit des Quecksilbers erhöht wird.

Nicht zu unterschätzen ist im übrigen die roburierende (Arsen-) Wirkung des Salvarsans.

Beachtenswert sind die Erfolge, die man mit Salvarsan bei der Brustseuche der Pferde gemacht hat. Mit Hilfe von 40 *M* Salvarsan gelingt es, die Pferde in wenigen Tagen vollkommen zu heilen, während bisher der Krankheitsverlauf ein äußerst langwieriger und die Genesung selten eine vollkommene war. Gesichert scheint außerdem die Wirkung des Salvarsans auf den Milzbrand.

Auf den Verlauf des Scharlachs übt Salvarsan eine günstige Wirkung aus, auch bei Keuchhusten hat es sich als ein gutes Mittel erwiesen. Abschließende Urteile liegen hierüber noch nicht vor, die Zahl der Fälle ist wohl schon recht bedeutend, aber noch nicht so überwältigend, daß die klinischen Erfahrungen einen vollgültigen Beweis erbringen können.

Das Interesse an der Salvarsantherapie geht schon daraus hervor, daß die gesamte Literatur über dieses Arzneimittel etwa 3000 Originalpublikationen aufweist.

Von seiten eines Apothekers sind vor einigen Wochen schwere Angriffe gegen das Salvarsan erhoben worden. Es wurde geklagt über das verschiedene Aussehen der einzelnen Präparate, über den Ersatz der Kontrollnummern durch Buchstaben. Außerdem seien die Angaben über den Zusatz von Natronlauge zu hoch und der Laugenüberschuß sei schuld an den häufig auftretenden Thrombosen. Die Höchster Farbwerke wandten sich energisch gegen diese Behauptungen und empfehlen eindringlich, bei der Herstellung der Lösungen genau nach der angegebenen Vorschrift zu verfahren. In der Duplik bleibt der betreffende Apotheker bei seiner Behauptung, daß bei Befolgung der von den Höchster Farbwerken aufgestellten Vorschrift ein bedeutender Überschuß von Alkali tatsächlich vorhanden sein muß. Von diesem „Muß" bin ich auf Grund der stöchiometrischen Rechnung nicht überzeugt, wünschte aber, daß von unbeteiligter Seite eine einwandfreie, experimentelle Nachprüfung vorgenommen würde.

Unliebsame Erörterungen dieser Art kommen gänzlich in Wegfall durch die Anwendung von **Neosalvarsan**, das nach einem patentierten Verfahren aus Dioxydiaminoarsenobenzol und formaldehydschwefligsaurem Natrium erhalten wird.

Ehrlich machte die Beobachtung, daß Formaldehydsulfoxylate die Autooxydation der Salvarsanlösungen für einige Zeit zu verhindern imstande sind. Wenn man ferner auf Salze des $3.3^1$-Diamino-$4.4^1$-dioxyarsenobenzols Formaldehydsulfoxylat und Alkali oder auf die wässerige Suspension der Base Formaldehydschwefligsäure ohne Alkalizusatz einwirken läßt, so erhält man wasserlösliche, neutral reagierende Derivate, von denen Neosalvarsan das Monosubstitutionsprodukt von der Formel $C_{12}H_{11}O_2As_2N_2 \cdot CH_2SO_3Na$ ist.

Neosalvarsan ist ein gelbliches Pulver von eigenartigem Geruche, das sich im Wasser sehr leicht und mit neutraler Reaktion löst. Immerhin ist auch das Neosalvarsan noch sehr empfindlich. Schon seine Herstellung muß mit der peinlichsten Sorgfalt unter bestimmten Vorsichtsmaßregeln geschehen, da sonst Produkte von hoher Toxizität entstehen. Es wird nur Neosalvarsan abgegeben, das im Georg-Speyer-Haus geprüft worden ist. Wenn diese Prüfung auch unter der Leitung Ehrlichs steht, so ist es doch eine Privatanstalt, und ich erblicke einen Mangel in der Arzneiversorgung darin, daß die Prüfung derartiger Präparate nicht vom Staate ausgeführt wird. Der Staat leistete bisher volle Garantie für die Echtheit, Reinheit und Güte der Arzneimittel durch die Organisation der Apotheken und die deren Betrieb regelnde Gesetzgebung. In den Fällen, in denen der Apotheker nicht in der Lage war, die vom Staate geforderte Garantie zu übernehmen, bei den Heilsera und beim Tuberkulin, da trat der Staat ein; in gleicher Weise sollten m. E. Präparate von der Eigenart und Gefährlichkeit des Neosalvarsans nur mit einem amtlichen Kontrollzeichen in den Handel kommen dürfen.

Es dürfte nicht unangebracht sein, auch an dieser Stelle nochmals ausdrücklich darauf aufmerksam zu machen, daß die Lösungen des Neosalvarsans sich noch leichter als die des Salvarsans oxydieren, daß sie unter keinen Umständen stehen bleiben dürfen, sondern sofort nach der Herstellung eingespritzt werden müssen. Die Lösungen dürfen niemals wärmer als Zimmertemperatur sein, und sie werden am zweckmäßigsten mit einer sterilen 0.4%igen Kochsalzlösung (aus chemisch reinem Kochsalz und frisch destilliertem Wasser) hergestellt. Physiologische Kochsalzlösung eignet sich nicht dazu; überhaupt ist die physiologische Kochsalzlösung des Arzneibuchs wegen des Gehaltes an Natriumkarbonat mit Vorsicht zu verwenden für die Herstellung von Lösungen; so darf sie keinesfalls verwendet werden zur Herstellung der Braunschen und ähnlicher Lösungen aus Novokain und Suprarenin. Verschreibt der Arzt als Lösungsmittel Solutio natrii chlorati physiologica, so muß der Apotheker in jedem Einzelfalle sich zuerst überlegen, ob die Verwendung der sodahaltigen offizinellen Lösung unbedenklich ist.

Das zweite Arsenpräparat, über das ich zu berichten habe, ist ganz anderer Art. Es handelt sich hier um eine neue Klasse von Arsenverbindungen, die sich von den hochmolekularen Fettsäuren ableiten und

in ihren Eigenschaften diesen sowie den Fetten selbst ähnlich sind. Emil Fischer und Georg Klemperer nennen sie lipoide Arsenverbindungen. Von der Behenolsäure, einer kohlenstoffreichen Säure der Acetylenreihe von der Formel

$$C_8H_{17}C{\equiv}C[CH_2]_{11}COOH$$

leitet sich eine Chlor-arseno-behenolsäure ab, deren Strontiumsalz das **Elarson** ist. In ihm sind etwa 13% Arsen und etwa 6% Chlor enthalten und außerdem enthält es noch etwas behenolsaures Strontium beigemengt. Das Elarson ist also kein chemisches Individuum, es ist jedoch so eingestellt, daß jede der sehr kleinen Elarsontabletten 0,5 mg Arsen (= 1 Tropfen Liquor Kalii arsenicosi) enthält. Es kommt in Packungen von je 60 Stück in den Handel.

Elarson wird an Stelle der Arsenwässer und des Liquor Fowleri angewandt. Ihm werden bessere Bekömmlichkeit und gute Haltbarkeit und gegen die Arsenwässer stets gleichmäßige Zusammensetzung nachgerühmt.

Die Desinfektionsmittel wurden um zwei Präparate bereichert, deren Wirkung auf Chlormetakresol beruht, das nach Untersuchungen von K. Laubenheimer zurzeit das beste Desinfektionsmittel der Phenolgruppe ist.

Im **Phobrol** liegt eine 50prozentige Lösung des p-Chlormetakresols in rizinolsaurem Kalium vor, **Grotan** sind Tabletten, die aus einer Natriumverbindung des p-Chlor-m-Kresols bestehen.

Eine Lösung, die 0,5% Phobrol enthält, übertrifft eine zweiprozentige Kresolseifenlösung um das Fünffache und außerdem ist Phobrol 1½ mal weniger giftig als Kresolseifenlösung der gleichen Konzentration, so daß bei den Gebrauchslösungen von einer Gift- und auch Reizwirkung nicht die Rede sein kann.

Als Desinfektionsmittel ist seit langer Zeit die essigsaure Tonerdelösung geschätzt und verbreitet. Für deren Ersatz sind zwei Präparate bestimmt, einmal **Ameisine,** die ameisensaure Tonerde und dann **Ceolat,** das essigsaure Cer, das unter diesem Namen in 10prozentiger Lösung in den Handel kommt. Von verschiedenen Seiten ist das Cer als brauchbares Antiseptikum empfohlen worden und die Erfahrungen, die bisher mit Ceolat gewonnen wurden, bestätigen seine Brauchbarkeit und seine Ungiftigkeit bei äußerlicher Anwendung. Als Ceolatpulver wird das stearinsaure Cer bezeichnet, das entweder als Streupulver oder in Form der 30% Cerstearat enthaltenden Ceolatsalbe Verwendung findet.

In der Dissertation der hiesigen Tierärztlichen Hochschule von Gg. Hassenstein werden 66 Fälle beschrieben, in denen Cerstearat zur Anwendung kam. Das Mittel erwies sich als stark antiseptisch, granulationsfördernd und epithelisierend. Als ungeeignet erwies es sich zur Behandlung von Wunden bei Kehlkopfoperationen, dagegen hat Cerstearat sich vorteilhaft bei Hufleiden und Operationen am Hufe bewährt.

In die zahnärztliche Praxis wurde als Desinfektionsmittel das **Chavosot** eingeführt, ein entmethyliertes Esdragol, also p-Allylphenol

$$CH_2 . CH : CH_2$$

$$C_6H_4$$

$$OH$$

Das Tetrabrombrenzkatechinwismut, das unter dem Namen **Noviform** schon vor Jahresfrist besprochen wurde, hat im verflossenen Jahre eine ausgedehnte Verwendung zur Herstellung der verschiedensten Verbandmaterialien u. a. gefunden, namentlich in Form von Tampons und Bougies.

Über das Noviform als Wundstreupulver ist im März 1912 die erste klinische Arbeit erschienen, die Literatur darüber beläuft sich jetzt auf etwa 20 Originalarbeiten, in denen Noviform für die verschiedenartigsten Prozesse empfohlen wird. Chirurgische, dermatologische und Frauenkliniken, zahnärztliche, laryngologisch-otologische Institute und Augenkliniken äußern sich gleich günstig.

Über ein anderes Jodoformersatzmittel, das **Novojodin** (Hexamethylentetramindijodid), ist zu berichten, daß es in Mischung mit Trikarbin, dem Glyzerinkohlensäureester, als **Spezial-Novojodin** in den Handel kommt. Novojodin hat außer seiner Verwendung in der Augenheilkunde neuerdings Eingang in die Zahnheilkunde gefunden.

Von der **Boluspasta „Liermann"** sind neue große Packungen zu 250 g in den Handel gekommen, und es ist eine Arbeit von Küster und Geiße erschienen, die die Bolusmethode einer eingehenden Nachprüfung unterzogen haben. Die Autoren kommen zu dem Resultat, daß das Liermannsche Verfahren allen anderen Verfahren der Händedesinfektion überlegen ist. Bemerkenswert ist, was bei einem fabrikmäßig hergestellten Heilmittel selten vorkommt, daß die Naturärzte sich dieses stets steril verwendbaren Wundheilmittels bemächtigt haben und die Boluspaste, wie die gesamte Bolustherapie überhaupt warm empfehlen. Die der Boluspasta angegliederte sog. „Bolusseife" ist ein parfümiertes Gemisch aus Kaliseife, Glyzerin und Alkohol.

Die Boluspaste enthält einen Zusatz von Azodermin, dem monoacetylierten Aminoazotoluol. In der Reihe der hautbildenden Azoverbindungen, die von dem Biebricher Scharlach ihren Ausgang nahmen, ist eine Neuerscheinung das **Pellidol,** das Diacetylderivat des Aminoazotoluols von der Formel

$$C_6H_4(CH_3)-N=N-C_6H_3(CH_3)-N(COCH_3)_2$$

Während Aminoazotoluol ein Farbstoff ist, und die Scharlachsalbe Verbandzeug, Wäche und Hände rot färbt, hat die vollständig acetylierte Verbindung keinen Farbstoffcharakter mehr. Ein weiterer Vorteil des Pellidols vor Scharlachsalbe ist der, daß es sich in der Salbengrundlage bei weitem reichlicher löst, so daß man an Stelle einer 8 prozentigen Scharlachsuspensionssalbe mit einer 2 prozentigen Pellidolsalbe, die das wirksame Agens gelöst enthält, auskommt.

Wenn man neben der epithelisierenden Wirkung des Pellidols auch eine antiseptische erreichen will, so kann man **Azodolen** anwenden, d. i. die Mischung gleicher Teile Pellidol mit Jodolen. Jodolen ist ein Jodeiweißpräparat, das 30% Jod enthält.

Außer Pellidol und Azodolen in Substanz kommen die verschiedensten Salben und Streupulver in den Handel.

Interessant ist die Mitteilung eines englischen Arztes über die epithelisierende Wirkung von **Allantoin**, dem Oxydationsprodukt der Harnsäure. Seit altersgrauen Zeiten ist Symphytum officinale, die Beinwurz, als Wundheilmittel im Gebrauch; die gepulverte Wurzel wird als Streupulver verwendet. Nun hat es sich gezeigt, daß Symphytum Allantoin enthält und darauf fußend hat man die epithelisierende Wirkung des Allantoins erprobt und festgestellt.

**Trikarbin,** eine neue, interessante Verbindung, ist der neutrale Kohlensäureester des Glyzerins, ein indifferentes und dabei völlig resorbierbares Streupulver und Konstituens oder Vehikel. Trikarbin ist reizlos und vermag große Mengen von Feuchtigkeit oder von Flüssigkeit aufzunehmen, ohne seine pulverige Beschaffenheit einzubüßen. Außer als Grundlage von Streupulvern, Pudern und Pasten ist es besonders geeignet als Konstituens für Pillen.

Mannich und Schwedes fanden eine untersuchte Probe von Trikarbin nicht völlig rein. Die Fabrik führt dies darauf zurück, daß ein technisches Präparat, das z. B. für Sprengstoffe Verwendung findet, zur Untersuchung gelangte. Das zu pharmazeutischen Zwecken benutzte Trikarbin ist einwandfrei.

Die Herstellung des Glycerinum carbonicum, des Trikarbins erfolgt in der Weise, daß man wasserfreies Glyzerin mit Phenylkarbonat auf 140° erhitzt und dann das Phenol im Vakuum abdestilliert. Das Reaktionsprodukt wird aus Pyridin umkristallisiert. Eine andere Darstellungsweise ist die Einwirkung von Phosgen auf Glyzerin in Gegenwart salzsäurebindender Mittel wie Pyridin, Chinolin oder Triäthylamin.

Trikarbin schmilzt bei 148°, es ist unlöslich in Äther, Benzol, Benzin, schwer löslich in Alkohol, leichter in heißem Wasser, wobei es aber verseift wird. Es kann aus Eisessig, Pyridin, Chinolin umkristallisiert werden.

In der Silbertherapie steht an erster Stelle ein Aufsatz von Harnack in Halle, der sich mit **Collargol** und Argentum colloidale beschäftigt. Der Inhalt der Harnackschen Arbeit kann kurz zusammengefaßt werden als eine Warnung, an Stelle von Collargol zu Injektionen Argentum colloidale zu verwenden, da die vom Arzneibuch gestellten Anforderungen an dieses Präparat auch ein minderwertiges Präparat zulassen.

Die chemische Fabrik von Heyden, Radebeul-Dresden, bereitet eine nach besonderem Verfahren hergestellte hochkonzentrierte Collargollösung vor, die unter dem Namen **Skiargan** demnächst eingeführt werden soll.

Nicht uninteressant dürfte die Mitteilung sein, daß **Protargol** in der Chirurgie als Streupulver bei Pyocyaneusinfektionen, bei schmierig belegten, eiterigen Wunden Anwendung findet.

Von neuen Silberpräparaten sind zu erwähnen:

**Argatoxyl**, das Monosilbersalz der p-Aminophenylarinsäure, das in Olivenölaufschwemmung injiziert wird.

**Argentarsyl** besteht aus 0.5 Eisenkakodylat und 10.0 Argentum colloidale und wird gegen Malaria empfohlen.

**Argaldin** ist ein mit abgebautem Eiweiß hergestelltes Silberpräparat, das auf der Schleimhaut Formaldehyd abspaltet.

**Tanargentan** ist eine Silber-Tannin-Eiweiß-Verbindung als Darmadstringens.

**Electrargol** ist eine Lösung von elektrisch zerstäubtem kolloidalen Silber zur Bekämpfung von Infektionskrankheiten.

Von anderen kolloidalen Metallen muß **kolloidales Rhodium** erwähnt werden, das z. B. bei Bronchiopneumonie, Masern und anderen ansteckenden Krankeiten Erfolge hatte.

**Electroselenium** wird in Frankreich zur Behandlung des Krebses empfohlen.

**Kolloidales Wolfram** soll an Stelle von Wismut zu röntgendiagnostischen Zwecken Verwendung finden.

Zu den Zwecken der Röntgendiagnostik wird Baryumsulfat angewandt. Die bedauerlichen Todesfälle, die durch die Verabreichung von Baryumsulfid und von Baryumkarbonat entstanden sind, haben den Vorschlag gezeitigt, an Stelle von Baryum sulfuricum zu verschreiben Skiabaryt, ein Vorschlag, der, soviel mir bekannt ist, keine Annahme gefunden hat. Dagegen hat einerseits die Firma E. Merck es sich angelegen sein lassen, die Anforderungen, die an Baryumsulfat zu stellen sind, mitzuteilen und zu empfehlen, jedesmal sich von der Identität zu überzeugen, und andrerseits werden unter den Namen Baradiol und Basurön (d. i. Baryum sulfuricum f. Röntgen) als Schwerspat für Röntgenzwecke in den Handel gebracht.

Angeregt durch J. Traube sind gleich mehrere Präparate aufgetaucht, die Rhodansalze enthalten und gegen Caries empfohlen werden. Am meisten ist durch die Literatur Basacidon und besonders Rhodalzid bekannt geworden. Die Frage der Giftigkeit der Rhodansalze hat eine Beantwortung durch Fr. Franz bekommen, nach dessen Versuchen den Rhodansalzen keine spezifische Giftwirkung zukommt.

Aus Mitteilungen der Fachzeitschriften darf ich entnehmen, daß für ein gutes Gleitmittel für chirurgische Instrumente ein großes Interesse vorliegt. Es werden verschiedene Vorschriften zu Gleitmitteln gegeben, sie enthalten meistens als Grundstoffe Traganth und Glyzerin, unter den Namen Glycasine (Beiersdorf) und Kathetrol sind zwei Spezialitäten bekannt geworden. Ein Gleitmittel, das z. B. für die Cystoskopie brauchbar sein soll, muß möglichst wasserhell und wasserlöslich sein, gut an den Metallinstrumenten haften und darf dabei nicht zu dickflüssig sein; selbstverständlich darf es nicht reizend auf die Schleimhaut einwirken.

Von Organpräparaten steht an erster Stelle das **Hypophysenextrakt**, über dessen Wirkung eine überaus große Zahl von Publikationen erschienen ist. Es kommen verschiedene Präparate zur Anwen-

dung, am meisten liest man über Pituitrin und Pituglandol. Der augenblickliche Stand der Pituglandolanwendung in der geburtshilflichen Praxis wird von Liepmann dahin präzisiert: keine Zange ohne vorherigen Versuch mit Pituglandol, kein Kaiserschnitt ohne Hypophysenextrakt, keine Geburtsanomalie, die zu Atonien prädestiniert, ohne prophylaktische Darreichung des Präparats.

Auch in der inneren Medizin (Osteomalacie, Rachitis, Basedow) wird Hypophysenextrakt angewandt, was den Anstoß zu **Pituglandoltabletten** gab, von denen jede Extrakt aus dem infundibularen Teil der Hypophyse enthält und 1 ccm Pituitrin entspricht.

Von weiteren Organpräparaten — Hormonal wurde schon anfangs besprochen — ist zu erwähnen, daß man Schilddrüse gegen Sterilität der Frau angewandt hat und daß Hoffmann, La Roche u. Co. neuerdings eine ganze Reihe von Organpräparaten hergestellt haben und zu Versuchszwecken abgeben. So werden Extrakte aus der Epiphyse (Epiglandol) der Parathyreoidea (Paraglandol) und der Thymus (Thymoglandol) hergestellt, ferner Ovoglandol aus Ovarien, Luteoglandol aus Corpus luteum, Enteroglandol aus bestimmten Darmteilen, Thyreoglandol aus der Thyreoidea und endlich Pankreaglandol aus dem Pankreas.

Über die Wirkung des Klapperschlangengiftes liegen neue Beobbchtungen vor. Das Klapperschlangengift, E. St. Faust hatte aus dem Sekret von Crotalus adamanteus das Crotalotoxin isoliert, wird zur Epilepsiebehandlung empfohlen. Es kommt als Crotalin Spangler in Ampullen in Lösungen von verschiedener Stärke in den Handel. Zum Teil mit Rücksicht auf diese Anwendung haben Harnack und Hildebrandt Untersuchungen darüber angestellt, ob ein spezifisches Antiserum einen sicheren Schutz vor der Wirkung dieses Giftes verleihe, und sie konnten die Frage bejahen.

Anschließend an diese Stoffe aus dem Tierreich möchte ich das Antiberiberin erwähnen. Die Beriberikrankheit soll, wie jetzt wohl allgemein angenommen wird, eine Folge von ungenügender Phosphorzufuhr sein und dann auftreten, wenn die Nahrung fast ausschließlich aus geschältem Reis besteht. Diese Anschauung gab den Anstoß, aus dem Silberhäutchen des Reiskornes ein Extrakt herzustellen, mit dessen Hilfe die Beriberikrankheit bekämpft werden soll.

Von neuen Seris ist aufzuzählen Milzbrandserum Höchst, durch Immunisieren von Pferden gegen Milzbrand gewonnen. Es ist ein hochwertiges antibakterielles Serum, dessen Gehalt an Immunstoffen durch das Tierexperiment im Schutz- und Heilversuch genau ermittelt werden kann.

Keuchhustenserum wird aus der Reinzucht des Bazillus gewonnen, den Bordex und Gengon im Auswurf von Keuchhustenkranken gefunden haben.

Gleichfalls aus Frankreich kommt ein Antituberkuloseserum, das durch Immunisierung von Pferden mit besonders zubereiteten Tuberkelbazillen gewonnen wird.

An Vaccinen wurden eingeführt Leukogen, eine Emulsion abgetöteter Staphylokokken und Gonargin, eine aus verschiedenen —

zur aktiven Immunisierung besonders geeigneten — jungen Gonokokkenkulturen hergestellte Vaccine, die zur Behandlung von allen gonorrhoischen Erkrankungen Verwendung finden soll.

Gonovaccine nach Dr. Reiter ist eine polyvalente Gonokokkenvaccine, die in 1 ccm 50—100 Millionen Gonokokken enthält.

Tebean ist ein spezifisches Tuberkulosemittel, das aus Tuberkelbazillenreinkulturen (vom Typus humanus) durch Behandlung mit Galaktoselösung bei 37° gewonnen wird und außer den Bazillenleibern deren Extrakte enthält. Durch die Behandlung mit Galaktose ohne Erhitzen werden die Bazillen sicher abgetötet, ohne daß die Antigene geschädigt werden.

Es bleibt noch übrig, einige Neuerscheinungen zu erwähnen, die, wenn sie auch keine Arzneimittel sind, ihnen doch nahestehen. **Hediosit** ist ein Glykoheptonsäurelakton, ein inneres Anhydrid der Glykoheptonsäure. Glykoheptonsäure (oder vielmehr das Gemisch der beiden $\alpha$- und $\beta$-Glykoheptonsäuren) wird erhalten, indem man an Traubenzucker Blausäure anlagert und dieses Nitril verseift; durch Wasserabgabe gehen diese Säuren in die Laktone über. Diese Laktone schmecken süß und können, da sie von dem zuckerkranken Organismus oxydiert werden, Zuckerkranken als Süßstoff verabreicht und auch zur Beeinflussung der Glykosurie verwendet werden. Hediosit kann auch von schwer Zuckerkranken als Nährstoff verwertet werden. Da seine Süßkraft der des Rohrzuckers nicht überlegen ist, ist Hediosit kein Süßstoff im Sinne des Süßstoffgesetzes und kann somit in beliebiger Menge eingekauft und verabfolgt werden.

**Polylaktol** ist ein Laktagogum, das außer Eisenalbumosen (Eisensomatose) noch Kohlehydrate, Maltose und Galaktose enthält. Daß reichliche Eiweißzufuhr die Menge und die Qualität der Milch verbessert, ist seit langem bekannt, und die Erfolge, die Somatose hierin aufzuweisen hat, dürfen als beweisend angesehen werden.

Noch wichtiger als Krankheiten zu heilen, ist es, Krankheiten so frühzeitig wie möglich erkennen zu können. Das Schwangerschaftsdiagnostikum nach Abderhalden läßt sich nun auch anwenden auf den Nachweis von Karzinom und von Tuberkulose. Unter der Bezeichnung **Ninhydrin** kommt das Triketohydrindenhydrat

$$C_6H_4\langle{}^{CO}_{CO}\rangle C(OH)_2$$

in den Handel, das als Reagens auf Eiweiß, Peptone, Polypeptide, Aminosäuren sowie als Diagnostikum auf Schutzfermente und als Schwangerschaftsdiagnostikum Verwendung finden kann. —

Ich bin am Ende der Aufzählung der Mittel angelangt, die mir am wichtigsten schienen. Unter der großen Anzahl von zusammengesetzten Mitteln sind am meisten vertreten Lezithinpräparate, Abführmittel, Keuchhustenmittel, Präparate, die Salze der Guajakolsulfosäure enthalten, Hämorrhoidenmittel. Nicht unbeträchtlich ist die Zahl der sogenannten Diabetesmittel sowie der Mittel, die gegen Arteriosklerose helfen sollen. Eines dieser soll noch eine besondere Erwähnung finden, weil es ein Typus ist, ein Beispiel der Bereicherungen, die wir gerne vermissen

**würden, das Antikalkin. Antikalkin besteht aus Natr. carb., Natr. chlor., Natr. sulf., Natr. phosphat., Mg. phosphat., Calc. carb., Fluorcalc., Kieselsäure, Aconitum, Arnica, Viscum und nach guter Alchymistensitte ist noch Gold darin. Typisch ist auch die Bezeichnung der Herstellungsstätte, wobei man anscheinend den Mund gar nicht voll genug nehmen kann „Deutsche Antikalkinwerke" (von Hermann Knäbich in Großwusterwitz in Sachsen).**

**Damit haben wir schon die ernste Seite des Arzneimittelverkehrs verlassen, und anschließend seien noch einige eingetragene Warenzeichen mitgeteilt. Die Warenzeichenrolle, ein unvergleichliches Kulturdokument, ist zugleich auch ein Schatzkästlein deutschen Humors. Es ist unglaublich, was alles eingetragen wird. Bei Arzneimittelnamen wie Gichtoform, Keuchhustol, Krätzosan, Würmol, Anti-Katzenjammer weiß man wenigstens gleich, um was es sich handelt. Heiter stimmt entschieden die Bezeichnung Snupfosan, und ich möchte schließen mit dem Warenzeichen, das für eine Spezies eingetragen wurde, für ein Teegemisch, das sicher Erleichterung schafft: Absolvo Tee.**

## Literaturübersicht über Arbeiten betreffend neue Arzneimittel.

### Acitrin.

Prospekt der Farbenfabriken vorm. *Bayer & Co.*, Leverkusen b. Cöln.

### Adamon.

*Frank, E. R. W.* Klinische Erfahrungen über die Einwirkung des Adamons auf sexuelle Reizerscheinungen. Deutsche Med. Wochenschr., 1912, Nr. 49.

*Kurkiewicz, E.* Adamon, ein neues Sedativum. Zahnärztliche Rundschau, 1912, Nr. 29.

*Stulz,* Über Adamon. Die Therapie der Gegenwart, 1912, 12. Heft.

### Aleudrin.

*Gutowitz,* Aleudrin, ein neues Hypnotikum und Sedativum. Med. Klinik, 1912, Nr. 47.

*Maass, Th. A.* Pharmakologische Untersuchungen über Aleudrin, ein neues Hypnotikum und Sedativum. Deutsche Med. Wochenschr., 1912, Nr. 26.

*Maass, Th. A.* Über das Verhalten von $\alpha$-$\alpha$-Dichlorisopropylalkoholcarbaminsäureester (Aleudrin). Biochem. Zeitschr., 43. Bd., 1. u. 2. Heft, 1912.

*Topp, R.* Über Aleudrin, ein neues Sedativum und Einschläferungsmittel. Berliner klin. Wochenschr., 1912, Nr. 47.

### Amphotropin.

Prospekt der Farbwerke vorm. *Meister, Lucius* und *Brüning,* Höchst a. M.

*Fischer, G.* Über ein neues Harnantiseptikum. Folia urologica. VII. Bd., 3. Heft.

*Remete, Eugen.* Über die Antisepsis der Harnwege. Pester Medic.-Chirurg. Presse. 48, Nr. 10 u. 11.

### Aponal.

*Buttermilch,* Ein Beitrag zur Wirkung des Aponals. Allgem. Med. Central-Ztg., 1912, Nr. 20.

*Yonge, A. P.* Aponal, ein neues Schlafmittel. Medical Press & Circular, Nr. 3815, 19. Juni 1912.

*Kürbitz, W.* Erfahrungen mit Aponal bei Geisteskranken. Psychiatrisch-Neurologische Wochenschr., 1912, Nr. 24.

*Simonstein,* Versuche mit dem neuen Schlafmittel Aponal. Allg. Med. Central-Ztg., 1912, Nr. 11.

### Atophan.

Prospekt der Chemischen Fabrik auf Aktien (vorm. E. Schering), Berlin N. 39.

*Bendix, A.* Zur Behandlung des Gelenkrheumatismus mit Atophan. Therapie der Gegenwart, Juli 1912.

### Azodermin.

Hautbildende Azofarbstoffe, Scharlach R. medicinale „Agfa“, Amidoazotoluol medicinale „Agfa“, Azodermin „Agfa“. Prospekte der Aktiengesellschaft f. Anilinfabrikation, Berlin S. O. 36.

*Cecchetto, E.* L' Amidoazotoluolo medicinale „Agfa“ e il rosso scarlatto medicinale „Agfa“ in oftalmoiatria. Clinica Oculistica Della Regia Università di Parma.

*Curschmann, F.* Experimentelle und klinische Erfahrungen mit Azodermin. Therap. Monatshefte, XXV. Jahrg., Dezember 1911.

### Bolus.

Prospekte der Aktiengesellschaft für Anilinfabrikation, Berlin.

*Küster* u. *Geisse, A.* Bakteriologische Untersuchungen über Händedesinfektion nach der Bolusmethode Liermann. Deutsche Med. Wochenschr., 1912, Nr. 34.

*Schönenberger,* Bolus alba. Der Naturarzt, 1912, Nr. 9.

### Bornyval.

Bornyval als Sedativum und Analeptikum, Riedel-Archiv, 1912, Nr. 3.

Neu-Bornyval. Prospekt von *J. D. Riedel,* Berlin-Britz.

### Brophenin.

Prospekt der Chemischen Fabrik Dr. *R. Scheuble & Co.,* Tribuswinkel (Nied.-Öst.).

### Chavosot.

*Centlivre,* Chavosot, ein neues Mittel zur Wurzelbehandlung. Deutsche Monatschr. f. Zahnheilkunde, 1912, Heft 7.

### Chineonal.

Prospekte von *E. Merck,* Darmstadt.

*Merck, E.,* Darmstadt, Verfahren zur Darstellung von Verbindungen aus Chinin und Dialkylbarbitursäuren. Patentschrift Nr. 249908.

*Armbruster, G.* Über Entstehung von Pertusiss. Deutsche Med. Presse, 1912, Nr. 22.

*Fraenkel, H.* u. *Hauptmann, K.* Chineonal als Mittel gegen Keuchhusten. Med. Klinik, 1912, Nr. 46.

*Frank,* Veronal und Veronalnatrium bei Seekrankheit. Klinisch-therapeut. Wochenschr., 1912, Nr. 38.

*Winternitz, H.* Über Chineonal, die chemische Verbindung von Chinin und Veronal. Med. Klinik, 1912, Nr. 15.

### Codeonal.

*Bachem, C.* Codeonal, ein neues Narkotikum und Hypnotikum. Berliner klin. Wochenschr., 1912, Nr. 6.

*Beyerhaus, G.* Klinische Erfahrungen mit Codeonal. Deutsche Med. Wochenschrift, 1912, Nr. 9.

*Dornblüth, O.* Über Codeonal. Leipzig 1912.

*Gaupp, O.* Über klinische Erfahrungen mit Codeonal, einem neuen S chlaf und Beruhigungsmittel. Berliner klin. Wochenschr., 1912, Nr. 7.

*Grzibek, V.* Erfahrungen mit Codeonal, einem neuen Hypnotikum. Psychiatrisch-Neurologische Wochenschr., 1912/13, Nr. 9.

*Marcantoni, Fl.* Klinische Beobachtungen mit Codeonal. Gazetta degli Ospedali e delle Clin., 1912, Nr. 142.

*von Oy*, Klinische Erfahrungen mit Codeonal. Med. Klinik, 1912, Nr. 49.

*Stursberg*, Bemerkungen über Codeonal und Codein. diaethylbarbitucum. Münchener Med. Wochenschr., 1912, Nr. 18.

### Digifolin „Ciba".

Prospekt der Gesellschaft für Chemische Industrie in Basel. Pharmazeutische Abteilung.

*Hartung, C.* Über Digifolin, ein neues Digitalispräparat. Münchener Med. Wochenschr., 1912, Nr. 36.

*Hartung, C.* Zur Frage der Wertbestimmung von Digitalispräparaten. Archiv für experim. Pathologie und Pharmakologie, Bd. 69.

### Digipuratum.

*Gottlieb, R.* u. *Ogawa S.* Über die Resorption von Digitoxin aus Digitalispräparaten und über ihre Beziehung zu Wirkung und Nebenwirkungen derselben. Münchener Med. Wochenschr., 1912, Nr. 42 u. 43.

### Elarson.

Prospekt der Farbenfabriken vorm. *Fr. Bayer & Co.*, Leverkusen b. Cöln, Januar 1913.

*Fischer, Emil* u. *Klemperer, Georg.* Über eine neue Klasse von lipoiden Arsenverbindungen. Therapie der Gegenwart, 1913, Nr. 1.

### Ervasin.

Prospekt von *Goedecke* & Co., Chemische Fabrik, Leipzig u. Berlin N. 4.

### Erystypticum „Roche".

Prospekt von *F. Hoffmann*-La Roche & C., Grenzach (Baden).

*Hirschberg, A.* Über Erystypticum. Med. Klinik, 1912, Nr. 40.

### Hediosit.

Prospekt der Farbwerke vorm. *Meister, Lucius* u. *Brüning*, Höchst a. M.

*Kretschmer, J.* Zur Therapie des Diabetes mellitus. Berliner klin. Wochenschrift, 1912, Nr. 47.

*Lampé, E.* Über die Verwendung des Glykoheptonsäurelactons bei Diabetes mellitus. Therapie der Gegenwart, Juni 1912.

Dr. *Liebrecht, A.* u. *Rosenfeld, G.* Verfahren zur Herstellung von α-Glykoheptonsäure. Patentschrift Nr. 244267 u. 253754.

*Pringsheim, J.* Glykoheptonsäure-Lakton (Referat). Therap. Monatshefte. XXV. Jahrg., November 1911.

*Rosenfeld, G.* Ein Beitrag zur Chemotherapie der Zuckerkrankheit. Berliner klin. Wochenschr., 1911, Nr. 29.

*Rosenfeld, F.* Über Glykoheptonsäurelakton. Deutsche Med. Wochenschr., 1911, Nr. 47.

**Hexal.**

*Riedel, J. D.* Verfahren zur Darstellung von sulfosalicylsaurem Hexamethylentetramin. Patentschrift.

**Hormonal.**

Prospekt der Chemischen Fabrik auf Aktien (vorm. *E. Schering*) Berlin N. 39.

*Kausch, W.* Über Hormonaldurchfall. Berliner klin. Wochenschr., 1912, Nr. 34.

**Hydrochinin hydrochloricum**
(Dihydrochinin hydrochloricum).

Prospekt der Vereinigten Chininfabriken *Zimmer* & Co., Frankfurt a. M.

*Lenzmann*-Duisburg, Zur Therapie der Tussis convulsiva. Med. Klinik, 1912, Nr. 44.

*Morgenroth, J.* u. *Ginsberg, S.* Über die Wirkung der China-Alkaloide auf die Cornea. Berliner klin. Wochenschr., 1912, Nr. 46.

**Insipin.**

Prospekt von *C. F. Boehringer* & Söhne, Mannheim-Waldhof.

*Boehringer, C. F.* & Söhne-Mannheim-Waldhof. Verfahren zur Darstellung von Diglykolsäurechininester. Patentschrift Nr. 237450.

*Silva,* Dr. *U.* Zur therapeutischen Wirkung des Insipins. „Il Cesalpino", 1912, Nr. 4.

*Werner, H.* Erfahrungen mit dem Insipin, einem fast völlig geschmacklosen Chininpräparat, bei Malaria. Archiv für Schiffs- und Tropenhygiene, Bd. 16, Beiheft 1, 1912.

**Jodostarin.**

*Beck,* Über Jodostarin „Roche". Münchener Med. Wochenschr., 1912, Nr. 41.

*Biró, E.* Klinische Erfahrungen über ein neues organisches Jodpräparat: Jodostarin „Roche". Pester Med. Chirurg. Presse, 1912, Nr. 11.

*Herzfeld, E.* u. *Makler, K. S.* Versuche mit Jodostarin. Med. Klinik, 1912, Nr. 35.

*Makler,* Versuche mit Jodostarin. Dissertation, Universität Zürich, 1912.

*Saalfeld, E.* Über Jodostarin. Deutsche Med. Wochenschr., 1912, Nr. 42.

**Luminal.**

Prospekt von *E. Merck,* Chemische Fabrik, Darmstadt.

Luminal, neues, starkwirkendes Hypnotikum. Broschüre von *E. Merck,* Chemische Fabrik, Darmstadt.

*Benedek, L.* Die Behandlung der Schlaflosigkeit mit Luminal. Wiener klin. Wochenschr., 1912, Nr. 42.

*Dockhorn, W.* Kurze Bemerkungen über das neue Schlafmittel „Luminal". Med. Klinik, 1912, Nr. 31.

*Eder,* Über ein leichtlösliches Schlafmittel aus der Veronalgruppe (Luminal, Luminalnatron). Therapie der Gegenwart, Juni 1912.

*Emanuel, G.* Erfahrungen mit Luminal bei Geistes- und Nervenkranken. Neurologisches Centralblatt, 1912, Nr. 9.

*Geissler*, *W.* Luminal, ein neues subkutan anwendbares, starkwirkendes Hypnotikum. Münchener Med. Wochenschr., 1912, Nr. 17.

*Geymayer*, *O.* Über die Wirkungsweise des Luminals im allgemeinen und bei Epilepsie im besonderen. Klin.-therap. Wochenschr., 1912, Nr. 51.

*Goldstein*, *M.* Über Luminal, ein neues Hypnotikum. Deutsche Med. Wochenschrift, 1912. Nr. 21.

*Graeffner*, Luminal, ein neues Schlafmittel. Berliner klin. Wochenschr., 1912. Nr. 20.

*Hauptmann*, *A.* Luminal bei Epilepsie. Münchener Med. Wochenschr., 1912, Nr. 35.

*Impens*, *E.* Pharmakologisches über Luminal oder Phenyläthylbarbitursäure. Deutsche Med. Wochenschr., 1912, Nr. 20.

*Juliusburger*, *O.* Über Luminal, ein neues Hypnotikum und Sedativum. Berliner klin. Wochenschr., 1912, Nr. 20.

*Kino*, Zur Luminalwirkung, besonders bei Epilepsie. Die Therapie der Gegenwart. 1912, 9. Heft.

*König*, *H.* Kritische Bemerkungen über Luminal. Berliner klin. Wochenschr., 1912. Nr. 40.

*Loewe*, *S.* Klinische Erfahrungen mit Luminal. Deutsche Med. Wochenschr., 1912, Nr. 20.

*Meyer*, *H.* Luminal. Psychiatrisch-Neurologische Wochenschrift. 1912, XIV. Jahrg., Nr. 17.

*Reiss*, *P.* Über Luminal und dessen Anwendung bei Geisteskranken. Psychiatrisch-Neurologische Wochenschr., 1912/13, Nr. 5, S. 49—57.

*Rosenfeld*, *M.* Erfahrungen mit Luminal, einem neuen Hypnoticum. Die Therapie der Gegenwart, 1912, 8. Heft.

*Schaefer*, *P.* Über klinische Erfahrungen mit einem neuen Sedativum und Hypnotikum, dem Luminal. Berliner klin. Wochenschr., 1912, Nr. 22.

*Sioli*, *Fr.* Über klin. Erfahrungen mit einem neuen Schlafmittel, dem Luminal und seinem Natriumsalz. Münchener Med. Wochenschr., 1912, Nr. 25.

*Treiber*, Erfahrungen mit Luminal bei Geisteskranken. Psychiatrisch-Neurologische Wochenschr., 1912, Nr. 22.

*Wetzel*, *A.* Über ein neues Schlafmittel „Luminal“ mit spezieller Berücksichtigung seiner Verwendbarkeit zur subkutanen Injektion. Berliner klin. Wochenschrift. 1912, Nr. 20.

**Melubrin.**

Prospekt der Farbwerke vorm. *Meister, Lucius* u. *Brüning*, Höchst a. M.

Farbwerke vorm. *Meister, Lucius* u. *Brüning*, Höchst a. M., Verfahren zur Darstellung von ω-methylschwefligsauren Salzen aminosubstituierter Arylpyrazolone. Patentschrift Nr. 254711.

*Engelen*, Therapeutische Versuche mit Melubrin. Die Therapie der Gegenwart, 1912. 8. Heft.

*Hoppe*, *F.* Über Melubrin, ein neues Antipyretikum und Antirheumatikum. Berliner klin. Wochenschr., 1912, Nr. 22.

*Krabbel*, *M.* Phenyldimethylpyrazolonamidomethansulfonsaures Natrium, ein neues Antipyretikum. Med. Klinik, 1912, Nr. 16.

*Lewandowski*, *A.* Über Melubrin (Höchst) in der ambulanten Praxis. Die Therapie der Gegenwart., 1912. Heft 12.

*Müller, J.* Weitere Beobachtungen über Melubrin und seine therapeutische Wirkung. Wiener klin. Wochensshr., 1912, Nr. 25.

*Riedel, R.* Über Melubrin (Höchst), ein neues Antipyretikum und Antineuralgikum. Die Therapie der Gegenwart, 1912, 5. Heft.

*Saar,* Erfahrungen mit Melubrin bei akutem Gelenkrheumatismus. Deutsche Med. Wochenschr., 1912. Nr. 54.

*Schrenk, Th.* Über Melubrin. Deutsche Med. Wochenschr., 1912. Nr 34.

*Staffeld,* Über phenyldimethylpyrazolonamidomethansulfonsaures Natrium gegen akuten Gelenkrheumatismus. Münchener Med. Wochenschr., Nr. 33. 1912.

*Treber, H.* Über Melubrin. Med. Klinik, 1912, Nr. 45.

## Narcophin

Prospekte von *C. F. Boehringer* & Söhne, Mannheim-Waldhof.

*C. F. Boehringer* & Söhne, Mannheim-Waldhof, Verfahren zur Darstellung therapeutisch wertvoller Doppelsalze aus Morphin und Narkotin. Patentschrift 254502.

*Caesar, H.* Quantitative Untersuchung der Toxizitätsänderung des Morphins bei Kombination mit anderen Opiumalkaloiden. Biochem. Zeitschr., Bd. 42, 4. Heft.

*Schlimpert, H.* Über die Verwendung des Narcophins in der Gynäkologie. Münchener Med. Wochenschr., 1912, Nr. 28.

*v. Stalewsky,* Über die Anwendung der Opiate, im besonderen des Narcophins in der ärztlichen Praxis. Die Therapie der Gegenwart, 1912. 11. Heft.

*Straub, W.* Über Narcophin, ein rationelles Opiumpräparat. Münchener Med. Wochenschr., 1912, Nr. 28.

*Straub, W.* Die pharmakodynamische Wirkung des Narkotins im Opium. Biochem. Zeitschr., Bd. 41, 6. Heft.

*Zehbe,* Narcophin, ein neues Morphiumersatzmittel. Münchener Med. Wochenschrift, 1912, Nr. 28.

## Neosalvarsan.

Prospekt der Farbwerke vorm. *Meister, Lucius* & *Brüning,* Höchst a. M.

Farbwerke vorm. *Meister, Lucius* & *Brüning,* Höchst a. M. Verfahren zur Darstellung von neutral reagierenden, wasserlöslichen Derivaten des 3.3[1]-Diamino-4.4[1]-dioxyarsenobenzols. Patentschrift Nr. 245756.

*Schreiber, E.* Über Neosalvarsan. Münchener Med. Wochenschr., 1912, Nr. 17.

*Schreiber, E.* Dosierung und Anwendung des Neosalvarsans. Münchener Med. Wochenschr., 1912, Nr. 34.

*Stühmer, A.* Klinische Erfahrungen mit Neosalvarsan. Deutsche Med. Wochenschr., 1912, 21.

## Neurofebrin.

*Seige, M.* Klinische Erfahrungen mit Neuronal (Neurofebrin). Deutsche Med. Wochenschr., 1912, Nr. 39.

## Ninhydrin.

Prospekt der Farbwerke vorm. *Meister, Lucius* & *Brüning,* Höchst a. M.

## Noviform.

Prospekt der Chem. Fabrik *von Heyden,* Radebeul-Dresden.

*Borovanský, V.* Erfahrungen mit Noviform. Med. Klinik, 1912, Nr. 24.

*Cammert, E.* Erfahrungen mit Noviform. Med. Klinik, 1912, Nr. 47.

*Jung,* Noviform in der zahnärztlichen Praxis. Deutsche zahnärztliche Zeitung 1912.

*Kircz, J.* Das Noviform bei Unterschenkelgeschwüren. Med. Wochenschr., (Orvosi Hetilap) 1912, Nr. 14.

*Koder, H.* Erfahrungen mit Noviform in der kleinen Chirurgie. Wiener Med. Wochenschr., 1912, Nr. 29.

*Lamers, A. J. M.* Noviform in der Gynäkologie. Med. Klinik, 1912, Nr. 45.

*Luksch, L.* Das Noviform in der chirurgischen Praxis. Zentralbl. f. d. ges. Therapie, 1912, Heft 8.

*v. Meyersbach, L.* Versuche mit Noviform. Zentralbl. f. Chir., 1912, Nr. 25.

*Michaelis, W.* Über Noviform. Berliner klin. Wochenschr., 1912, Nr. 41.

*Million, H.* Erfahrungen mit Noviform. Münchener Med. Wochenschr., 1912, Nr. 34.

*Most,* Über Noviform. Zentralbl. f. d. ges. Therap., 1912, Heft 8.

*Perlusz, N.* Die Anwendung des Noviform bei Ulcus molle. Med. Wochenschrift (Orvosi Hetilap) 1912, 14.

*Pudenz,* Noviform, ein neuer Jodoformersatz. Deutsche zahnärztl. Wochenschrift, Jahrg. XV, Nr. 35.

## Novojodin.

Prospekt von Dr. *Scheuble* & Co., Chemische Fabrik, Tribuswinkel (Niederösterreich).

*Dorn, R.* Novojodin, ein wertvolles Ersatzpräparat des Jodoforms für die Zahnheilkunde. Deutsche zahnärztl. Wochenschr., Jahrg. XV, Nr. 3 u. 4.

*Dorn, R.* Weitere Mitteilungen über Novojodin. Deutsche zahnärztl. Wochenschrift. Jahrg. XV, Nr. 33.

*Wicherkiewicz, B.* Novojodin in der Augenheilkunde. „Die Heilkunde", 1911. Nr. 5.

## Organpräparate.

*Harnack, E.* u. *Hildebrandt, H.* Experimentelle Beobachtungen über die Vergiftung mit Klapperschlangengift. Münchener Med. Wochenschr., 1912, Nr. 26.

*Weil, L.* Schilddrüsenpräparate gegen Sterilität. Münchener Med. Wochenschrift. 1912, Nr. 42.

## Pantopon „Roche".

Prospekt von *F. Hoffmann-La Roche* & Co., Grenzach (Baden), Basel (Schweiz).

*Anneler, E.* Beiträge zur Bestimmung des Morphins in Opiaten, speziell im Pantopon „Roche". Arch. d. Pharm., 250. Bd., 3. Heft, 1912.

*Bürgi, E.* Über wirkungspotenzierende Momente in Arzneigemischen. Med. Klinik, 1912, Nr. 50, 51.

*Engelen,* Über die Verwendung von Pantoponinjektionen in der internen Medizin. Ärztl. Rundschau, 1912, Nr. 35.

*Frankenstein, J. J.* Opiumentziehung mittels Pantopon. Med. Klinik., 1912, Nr. 41.

*Pasch, E.* Pantopon bei Lungenbluten. Allg. Med. Central-Ztg., 1912, Nr. 47.

*Piket, J.* Erfahrungen mit Pantopon und Pantopon-Syrup „Roche" in der Kinderpraxis. Klin.-therap. Wochenschr., 1912, Nr. 46.

*Popper, E.* Über einen Unterschied in der Wirkung des Morphins auf den Darm. Deutsche Med. Wochenschr., 1912, Nr. 7.

*Popper, E.* u. *Frankl, C.* Über die Wirkung der wichtigsten Opiumalkaloide auf den überlebenden Darm. Deutsche Med. Wochenschr., 1912, Nr. 28.

*de Quervain,* Die Wirkung von Morphium, Opium und Pantopon auf die Bewegungen des Verdauungstraktus beim Menschen und beim Tier. Münchener Med. Wochenschr., 1912, Nr. 50.

*Winternitz, H.* Über morphinfreies Pantopon und die Wirkung der Nebenalkaloide des Opiums beim Menschen. Münchener Med. Wochenschr., 1912. Nr. 16.

Pantopon-Syrup „Roche". Prospekt von *F. Hoffmann-La Roche* & Co., Basel (Schweiz). Grenzach (Baden).

**Pellidol-Azodolen.**

Prospekt von *Kalle* & Co., A.-G., Biebrich a. Rh., Pharm. Abteilung.

*Kalle* & Co., A.-G. in Biebrich a. Rh. Verfahren zur Darstellung von Acetylverbindungen des Aminoazobenzols, seiner Homologen und Analogen. Patentschrift Nr. 253884.

*Bantlin,* Pellidol und Azodolen (*Kalle* & Co., A.-G., Biebrich) zur Behandlung der Ekzeme bei exsudativer Diathese. Münchener Med. Wochenschr., 1912, Nr. 39.

*Decker, C.* Scharlachrotsalbe und ihre Modifikationen. Med. Klinik. 1912, Nr. 49.

*Retzlaff, O.* Über das Scharlach R. medicinale „Kalle" und seine Ersatzpräparate, das Pellidol und Azodolen. Deutsche Med. Wochenschr., 1912, Nr. 42.

**Peristaltin.**

*Koch, C.* Erfahrungen über die Behandlung des postoperativen Meteorismus mit Peristaltin- und Physostigmininjektionen. Zentralbl. f. Gynäkologie. 1912. Nr. 40.

*Tschirch, A.* u. *Monikowsky, L.* Beiträge zur Kenntnis des Peristaltins. Archiv der Pharmazie, 1912, 2. Heft, 250. Bd.

**Phobrol-„Roche".**

Prospekt von *F. Hoffmann*-La Roche & Co., Basel-Grenzach.

*Burkhardt, O.* u. *Kolb, K.* Sind die antiseptischen Scheidenspülungen bei der Geburt begründet? Zeitschr. f. Geburtshilfe und Gynäkologie, LXVIII. Bd., Heft I., S. 58. 1911.

*Konrad, E.* Das Chlor-m-Kresol in der Desinfektionspraxis und die Schnelldesinfektion. Archiv f. Gynäk., 1910. Bd. 41, Heft 2, S. 243.

*Laubenheimer, K.* Phenol und seine Derivate als Desinfektionsmittel. Habilitationsschrift, *Urban & Schwarzenberg*, Berlin—Wien 1909.

*Sig, G.* Über das Eusapyl in der gynäkologischen Praxis. Deutsche Med. Wochenschr., 1911, Heft 20. S. 928.

*Tsuruga, O.* Untersuchungen über Händedesinfektion. Aus dem hygienischen Institut der Universität Giessen.

*Zahn, K.* Versuche mit Phobrol (Chlormetakresol). Med. Klinik, 1912, Nr. 47.

**Pituglandol.**

*Benthin, W.* Über Wehenanregung durch Hypophysenextrakt. Die Therapie der Gegenwart, 1912, Heft 4.

*Benthin, W.* Die Wirkung des Hypophysenextraktes zur Differentialdiagnose zwischen Schwangerschaft und Geburt. Zeitschr. f. Geburtshilfe und Gynäkologie, Bd. LXX.

*Eisenbach, M.* Über Erfahrungen mit Pituglandol in der Geburtshilfe. Münchener Med. Wochenschr., 1912, Nr. 45.

— — —

*Fromme, F.* Zur Behandlung der Amenorrhöe. Zentralbl. f. Gynäkologie, 1912, Nr. 41.

*Grünbaum, D.* Weitere Erfahrungen über die Wirkung des Hypophysenextraktes in der Geburtshilfe. Münchener Med. Wochenschr., 1912, Nr. 38.

*Heilbronn, S.* Zur Wirkung des Hypophysenextraktes in der Geburt. Münchener Med. Wochenschr., 1912, Nr. 42.

*v. Herff, O.* u. *Hell, L.* Secacornin oder Pituitrin unter der Geburt. Münchener Med. Wochenschr., 1912, Nr. 3.

*Kalefeld,* Über Pituglandol in der Geburtshilfe des praktischen Arztes. Deutsche Med. Wochenschr., 1912, Nr. 48.

*Krakauer-Brieg,* Pituglandol bei Eklampsie. Berliner klin. Wochenschr., 1912, Nr. 49.

*Liepmann, W.* Der Hypophysenextrakt in der Geburtshilfe. Therap. Monatshefte, 1912. Heft 8, S. 569—572.

*Roemer, R.* Pituglandol in der geburtshilflichen Poliklinik. Münchener Med. Wochenschr., 1912, Nr. 38.

*Schäfer, P.* Erfahrungen mit Pituglandol. Münchener Med. Wochenschr., 1912, Nr. 2.

**Polylaktol.**

*Hoeber, W. R.* Polylaktol, ein neues Lactagogum. Allgem. Med. Central-Zeitung, 1912, Nr. 35.

**Rhodalzid.**

Prospekte der Chem. Fabrik, Reisholz, G. m. b. H. (vorm. Gebr. *Evers*) Reisholz bei Düsseldorf.

*Lohmann,* Die Bedeutung des Rhodans im Speichel. Münchener Med. Wochenschrift, 1913, Nr. 2.

**Salvarsan.**

Salvarsan-Literatur. Verzeichnis der Originalpublikationen, März 1910 bis März 1912. Broschüre.

*Klemperer, F.* Über Behandlungsversuche mit Salvarsan bei Scharlach. Therapie der Gegenwart, Mai 1912.

**Scopolamin.**

Zur Frage der Haltbarkeit von Scopolamin-Lösungen. Broschüre von *F. Hoffmann-La Roche* & Co. Wissenschaftliche Abteilung.

*Brüstlein,* Vorsicht mit dem Scopolamin. Corr.-Blatt für Schweizer Ärzte, 1912, Nr. 10.

*Biermer, R.* Die Herabsetzung der Wehenschmerzen durch Pantopon-Scopolamininjektionen. Zeitschr. f. ärztl. Fortbildung, 1912, Nr. 17.

*Brunner, F.* Vorsicht mit dem Scopolamin. Münchener Med. Wochenschr., 1912, Nr. 3.

*Colmers, F,* Über Pantopon-Scopolamin-Lokalanästhesie bei Bauchoperationen insbesondere bei der Appendektomie. Zentralbl. f. Chir., 1912, Nr. 8.

*Diwawin, L. A.* Über Pantopon-Skopolamininjektionen bei Operationen mit lokaler Anästhesie. Zentralbl. f. Cir., 1912, Nr. 51.

*Mühsam, R.* Über Mischnarkosen. Med. Klinik, 1912, Nr. 24.

*Offergeld, H.* Über Scopolamin zum Ersatz und zur Einleitung der Inhalationsnarkose. Deutsche Med. Wochenschr., 1912, 50.

*Perthes, G.* Über Leitungsanästhesie unter Zuhilfenahme elektrischer Reizung. Münchener Med. Wochenschr., 1912, 2545.

*Putjatina,* Pantopon-Scopolaminnarkose bei gynäkologischen Operationen. Zentralbl. f. Gynäkologie, 1912, Nr. 28.

*Richter, J.* Wehenschmerzlindernde und wehenanregende Mittel in der Geburtshilfe. Wiener klin. Wochenschr., 1912, Nr. 13.

*Stenglein,* Über Pantopon-Scopolamin-Lokalanästhesie bei Bauchoperationen, insbesondere bei der Appendektomie. Deutsche Zeitschr. f. Chir., 1912, Bd. 114.

*Strauss, B.* Hohe und tiefe extradurale Anästhesien. Zeitschr. f. Geburtshilfe und Gynäkologie, LXXII. Bd., 1913.

*Zimmermann, Rob.* Über einen Fall von Skopolaminvergiftung Münchener Med. Wochenschr., 1912, Nr. 8.

*Zweifel, E.* Über den Dämmerschlaf in der Geburtshilfe durch Skopolamin in Verbindung mit Morphium, Pantopon unb Narkophin. Monatsschr. f. Geburtshilfe und Gynäkologie, Bd. XXXVI, Erg.-Heft, 1912.

**Secacornin.**

*v. Herff, O.* u. *Hell, L.* Secacornin. Arch. f. Gynäkologie, 97, Heft 3.

*Müller, Otto.* Beiträge zur Wirkung des Secacornin „Roche". Allg. Med. Central-Ztg., 1912, Nr. 22.

**Sedobrol „Roche".**

Prospekt von *Hoffmann-La Roche* & Co., Grenzach (Baden).

*Maier, H. W.* Versuche mit einer neuen Art der Bromdarreichung bei salzarmer Kost („Sedobrol"). Münchener Med. Wochenschr., 1912, Nr. 36.

*Steffen, H.* Die salzarme Kost in der Behandlung der Epilepsie. Aus der Schweiz. Anstalt für Epileptische in Zürich.

*Ulrich, A.* Leitsätze für die Brombehandlung der Epilepsie. Aus der Schweiz. Anstalt für Epileptische.

*Ulrich, A.* Mitteilungen über fünfjährige Erfahrungen der Epilepsiebehandlung bei salzarmer Kost. Münchener Med. Wochenschr., 1912, Nr. 36 u. 37.

**Sennatin.**

Prospekt der Chem. Fabrik Helfenberg, A. G., vorm. *Eugen Dietrich* in Helfenberg (Sachsen).

*Crede, B.* Über ein neues subkutanes und intramuskuläres Abführmittel. Münchener Med. Wochenschr., 1912, Nr. 52.

**Sinecain.**

*Schepelmann, E.* Über die Anästhesie mit Chininpräparaten, speziell mit Sinecain. Med. Klinik, 1912, Nr. 43.

**Systogen.**

*Bickel, A.* u. *Pawlow, Mich.* Untersuchungen zur pharmakologischen Wirkung des p-Oxyphenyläthylamins. Biochem. Zeitschr., 1912, Bd. 47. Heft 5.

*James Burmann.* Sur l'action physiologique d'un nouveau principe actif de l'ergot. Revue Suissede médicine, 1912, Nr. 24.

*Heimann, Ernst.* Chemisch-physiologische und klinische Studien über Systogen, ein synthetisches Sekale-Ersatzpräparat. Münchener Med. Wochenschr., 1912. Nr. 25.

**Trioarbin.**

Prospekt von der Chem. Fabrik Dr. *R. Scheuble* & Co., Tribuswinkel (Nied.-Österreich).

—

Dr. *Scheuble* & Co., Tribuswinkel. Verfahren zur Herstellung von Kohlensäureestern. Patentschrift Nr. 252758.

**Zebromal.**

Prospekt von *E. Merck*, Chem. Fabrik, Darmstadt.

*Jödicke, P.* Über Zebromal, ein neues Antiepileptikum. Münchener Med. Wochenschr., 1912, Nr. 7.

---

## 2. Untersuchung eines Cortex Aurantii fructus auf künstliche Färbung.

Von O. Anselmino und E. Gilg.

Von der Geschäftsstelle des Deutschen Apothekervereins wurde uns eine kleine Probe eines Cortex Aurantii fructus zugesandt mit dem Auftrag, sie auf künstliche Färbung zu untersuchen.

Die Probe bestand aus unregelmäßig eckig-kantigen, kleinen Stückchen, die offenbar nicht mit Hilfe einer Maschine hergestellt waren, da sie niemals — wie besonders bei Lupenbetrachtung zu erkennen war — scharfe Seitenkanten aufwiesen. Die Außenseite der Stückchen war von matt rotbrauner, seltener von orangeroter Farbe, stark warzig-runzelig und grubig vertieft, die Innenseite gelblich bis gelblich weiß; das schwammige Innengewebe, die Albedo, war von den Stückchen nicht oder nur sehr unvollkommen entfernt worden. Der Geruch war eigenartig süßlich gewürzhaft, auffallend kräftig, deutlich abweichend von dem einer zuverlässigen, frisch bezogenen Droge. Auffallend war besonders, daß das Papier der Tüte, in der die Droge enthalten war, eine deutlich gelbe Färbung aufwies und daß endlich ein feines gelbliches, staubartiges Pulver zurückblieb, wenn die Stückchen herausgeschüttet wurden.

Die mikroskopische Untersuchung ergab, wie auch von vornherein angenommen worden war, keinen zuverlässigen Anhalt zum Entscheid der Frage, ob Pomeranzen- oder Orangenschale vorlag. Auch die Kaliumchromatprobe, die in der Literatur empfohlen wird, ergab kein eindeutiges Resultat. Es wurde in der Weise vorgegangen, daß von Cortex Aurantii fructus dulcis und Cortex Aurantii fructus amar., von Mustern, die frisch von der Firma Caesar und Loretz-Halle a. S. bezogen worden waren, feine mikroskopische Querschnitte hergestellt wurden, die in gesättigte Kaliumchromatlösung eingelegt wurden. Wurden nun die Präparate unter dem Deckgläschen kurze Zeit stark erhitzt, so ließ sich schon mit bloßem Auge erkennen, daß die Schnitte der Pomeranzenschale stark dunkler geworden waren, während die der Apfelsinenschale fast unverändert blieben. Unter dem Mikroskop konnte festgestellt werden, daß die Veränderung der Pomeranzenschale auf ein Dunklerwerden des protoplasmatischen Inhalts der Zellen der Flavedo zurückzuführen war. Schnitte durch die zu untersuchende Droge färbten sich bei der Erhitzung in gesättigter Kaliumchromatlösung kaum, oder wenigstens so schwach, daß wir uns daraus einen Schluß zu ziehen nicht erlauben durften, um so mehr, da wir nicht wissen, ob nicht das Alter der Droge auf die Färbung von Einfluß ist.

Das staubartige Pulver, das die fragliche Droge in großer Menge enthält, erwies sich unter dem Mikroskop zum größten Teil als aus der nicht oder ungenügend entfernten Albedo stammend; es bestand aus größeren oder kleineren Fetzen des charakteristischen Armparenchyms. Daneben fanden sich spärlich kleine Partikelchen aus der Flavedo.

Auffallend war die stark gelbe Färbung von Petroläther, Äther, Amylalkohol u. ä. wenn sie mit der Droge geschüttelt wurden, zumal eine Vergleichsdroge diese Lösungsmittel kaum färbte. Diese Eigenschaft der Vergleichsdroge scheint aber auch nicht normal gewesen zu sein und dürfte vielleicht auf ihr Alter zurückzuführen sein. Immerhin hatte es den Anschein, als ob durch das Verhalten der Droge zu Äther bei Zimmertemperatur Anhaltspunkte zur Beurteilung gefunden werden könnten, und es wurden die zu untersuchende Droge und je eine von der Firma Caesar und Loretz uns gütigst überlassene, völlig einwandfreie Probe von Cortex Aurantii fructus amar. D. A. B. 5 und von Cortex Aurantii fructus dulcis mit Äther in der Weise behandelt, daß je 15 g der Droge dreimal nacheinander mit Äther übergossen wurden und jeweils eine halbe Stunde damit stehen blieben; alsdann wurden die filtrierten Auszüge auf dem Wasserbade eingedunstet und, immer in demselben Gefäß, jeweils eine Stunde lang bei 100° getrocknet.

Bei den beiden Drogen von Caesar und Loretz war der erste Auszug goldgelb, aber schon der dritte Auszug war kaum mehr nennenswert gefärbt; bei der zu untersuchenden Droge dagegen war der dritte Auszug noch stark und auch der sechste Auszug noch deutlich gelb gefärbt; zur Ermittlung der Menge des Extraktes wurden aber auch hier nur die ersten drei Auszüge verwendet.

Die Menge betrug bei der fraglichen Droge 0.120 g = 0.80 Prozent; bei der Pomeranzenschale 0.043 g = 0.29 Prozent und 0.053 = 0.35 Prozent, im Mittel 0.32 Prozent; bei der Orangenschale 0.130 g = 0.87 Prozent und 0.110 g = 0.73 Prozent, im Mittel 0.80 Prozent.

Das Extrakt der fraglichen Droge war ein nicht klares, rotbraunes, dickes, nicht homogenes Öl von auffallend starkem Färbevermögen. Das Extrakt der Pomeranzenschalen war graugelb, zäh, klebrig und von der Konsistenz der dicken Extrakte. Das Orangenschalenextrakt war ein klares, hell orangefarbenes, dickes Öl, aus dem sich wenige feste Teilchen abgeschieden hatten.

Im Verhalten gegen Reagentien war ein deutlicher Unterschied der drei Extrakte nicht zu beobachten. In dem Extrakt der fraglichen Droge war insbesondere der Nachweis von Safranfarbstoff nicht zu erbringen, da sich alle drei Proben auf Zusatz von konzentrierter Schwefelsäure dunkelgrün färbten, die zu prüfende Droge am dunkelsten und am meisten grün, die anderen mehr braungrün. Kurkumafarbstoff ließ sich nicht nachweisen, ebenso fiel die Probe auf schwefelhaltige Farbstoffe negativ aus. Weitere Proben konnten nicht angestellt werden, weil die Menge des zur Verfügung stehenden Objektes dazu nicht ausreichte.

Einen deutlichen Unterschied der drei Extrakte ergab indes ihre Einwirkung auf Schreibpapier. Das Extrakt der fraglichen Droge gab sofort einen „Fettfleck“, das Papier wurde durchsichtig, von der auf-

getragenen Probe aus breitete sich der Fettfleck nach allen Seiten kräftig aus und das durchsichtig gewordene Papier wurde rotbraun gefärbt. Der Rückstand des aufgetragenen Extraktes fühlte sich fettig an. Das Extrakt der Orangenschalen verursachte gleichfalls sofort einen Fettfleck, aber das Papier wird hierbei nur sehr wenig gefärbt, in der Durchsicht ist der weit ausstrahlende Kranz sogar farblos. Auch hierbei ist der Rückstand fettig aber fast farblos.

Das Extrakt der Pomeranzenschalen bewirkt nicht sofort einen Fettfleck, erst nach einigen Stunden wird das Papier durchsichtig, der sich um die aufgetragene Masse ausbreitende Kranz ist ganz gering und farblos, der Rückstand ist klebrig und graubraun.

Nach diesen Befunden hat es den Anschein, als ob nicht eine dem Arzneibuch entsprechende Ware vorliegen würde, sondern daß die Droge Orangenschale ist. Ob die dunklere Färbung des Auszugs darauf beruht, daß die Droge gefärbt worden ist, läßt sich nicht sagen, es ist vielmehr sehr leicht möglich, daß das Alter der Droge von Einfluß auf die Farbe des Ätherextraktes ist; ob es ferner gerechtfertigt ist, die Befunde des Ätherextraktes hinsichtlich der Menge zu verallgemeinern, könnte erst durch die Anstellung vieler Versuchsreihen erwiesen werden, bei denen das Alter der Droge, die Provenienz und der Reifezustand der Früchte mit zu berücksichtigen wären.

---

## 3. Tricarbin.

Von **H. Thoms** und **F. Herrmann.**

Wie bereits in einigen Zeitschriften veröffentlicht[1]), stellt Tricarbin, neutraler Kohlensäureester des Glyzerins, ein weißes indifferentes Pulver dar, das sich in heißem Wasser, Eisessig, Essigäther löst, dagegen in Alkohol, Aether, Chloroform, Benzol selbst beim Erwärmen kaum löslich ist. Bei 128° beginnt Tricarbin zusammenzusintern, bei 149—150° schmilzt es vollständig klar.

Wird Tricarbin auf dem Platinblech erhitzt, so schmilzt es schnell, braust lebhaft auf und bildet eine spärliche, dunkelbraunschwarze Kohle, die schnell verbrennt.

Beim Veraschen von 1.5579 g Substanz verblieb kein wägbarer Rückstand, und ist mithin das mir überreichte Präparat frei von anorganischen Bestandteilen, wie auch Mannich und Schwedes (loc. cit.) gefunden haben. Durch alkoholische Kalilauge, verdünnte Säuren läßt Tricarbin sich leicht verseifen; schwerer ist die Verseifung mit reinem Wasser, wozu anhaltendes Kochen von ca. 6 Stunden erforderlich ist. Bei der Aufspaltung tritt in allen Fällen Kohlensäure auf, während im Rückstand Glyzerin nachgewiesen werden kann. Bei einem besonders angestellten Versuch, aus dem Tricarbin durch Verseifung mit überschüssiger alkoholischer Kalilauge Glyzerin quantitativ abzuscheiden, konnten aus

---

[1]) S. C. Mannich u. L. Schwedes. Apotheker-Zeitung. 1912, Nr. 72 u. 104.

5.0744 g Substanz 3.522 g Glyzerin erhalten werden. Theoretisch werden 3.565 verlangt.

Die mit der Originalsubstanz ausgeführte Elementaranalyse gab folgende Werte:

I 0.1941 g gaben 0.2905 g $CO_2$ und 0.0673 g $H_2O$
II 0.1759 g „ 0.2640 g „ „ 0.0604 g „

| Berechnet für $C_9H_{10}O_9$: | Gefunden: |
|---|---|
| C = 41.21 | 40.83; 40.93% |
| H = 3.85 | 3.88; 3.84% |

Danach ist Tricarbin reiner Kohlensäureglyzerinester von der Formel $C_9H_{10}O_9$.

Da Tricarbin, wie dieses ausdrücklich vermerkt, nicht als eigentliches Heilmittel, vielmehr als Verdünnungsmittel, Vehikel und Konstituens im Arzneischatz Verwendung finden soll, so wurde eine Reihe von Pulvermischungen, Salben, Pillen, Stäbchen, Pasten, Tabletten etc. mit Tricarbin unter Zusatz beständiger sowie auch leicht veränderlicher Substanzen hergestellt. In allen Fällen ließ Tricarbin sich gut und ohne jede Schwierigkeit verarbeiten. Die unter Zusatz von Tricarbin hergestellten Pillen behielten ihre Form und auch lange Zeit ihre ursprüngliche Konsistenz. Zersetzungserscheinungen von Tricarbinmischungen mit leicht veränderlichen Arzneimitteln (wie Silbernitrat) konnten nicht beobachtet werden.

---

## 4. Hexal.[1])

Von O. Anselmino und L. von Gusnar.

Hexal ist das sulfosalicylsaure Hexamethylentetramin der Firma J. D. Riedel, Berlin-Britz. Zu seiner Identifizierung und Prüfung hat der Hersteller einige Reaktionen angegeben, die im nachstehenden noch ergänzt werden sollen, und von denen die Identitätsreaktion mit Bromwasser einiges Interesse bieten dürfte.

Hexal schmilzt nicht beim Erhitzen, es färbt sich dabei zuerst gelb, dann verkohlt es unter intensiver Verbreitung des Geruches verbrennender stickstoffhaltiger, organischer Substanzen wie Horn, Haare oder Wolle. Das sicherste Erkennungszeichen, der Schmelzpunkt, fehlt also, und es müssen deshalb die einzelnen Komponenten festgestellt werden, sowohl qualitativ wie quantitativ. Zur qualitativen Prüfung gibt Riedel die Violettfärbung der wässerigen Lösung mit Eisenchlorid an, und er läßt zur Unterscheidung von Saliformin, dem salicylsauren Hexamethylentetramin, die Sulfogruppe durch die Soda-Salpeterschmelze und Baryumchlorid nachweisen. Die Hexamethylentetraminkomponente wird durch die Fällung mit überschüssigem Bromwasser erkannt.

Setzt man nun zu einer wässerigen Hexallösung nach und nach Bromwasser, so verschwindet der auftretende orangefarbene Niederschlag wieder, und man bemerkt ein Aufperlen in der Flüssigkeit, eine schwache

[1]) Vgl. Apotheker-Zeitung. 1913, Nr. 29.

Gasentwicklung. Setzt man so lange Bromwasser zu, bis der Niederschlag eben noch wieder in Lösung geht, oder setzt man zu Bromwasser Hexallösung, bis die Mischung eben noch gelb gefärbt ist, so scheidet sich nach einiger Zeit, rascher nach gelindem Erwärmen, ein weißer kristallinischer Niederschlag aus.

Man könnte versucht sein, das entweichende Gas für Stickstoff zu halten, herrührend von einer Zersetzung des Hexamethylentetramins. Dieses wird jedoch auch von Bromlauge nicht angegriffen, ein Umstand, der zugunsten der zyklischen Formel des Hexamethylentetramins spricht. Das Gas ist aber Kohlendioxyd, und der weiße Niederschlag besteht aus Tribromphenol.

Die Sulfosalicylsäure zerfällt also durch die Einwirkung von Brom in Schwefelsäure, Kohlendioxyd und Tribromphenol.

In der von dem Tribromphenol abfiltrierten Flüssigkeit läßt sich die Schwefelsäure durch Baryumchlorid nachweisen, und in dem Filtrat davon erzeugt Bromwasser die gelbe oder orangerote Fällung von Hexamethylentetramindibromid oder -tetrabromid, das auch schon bei der ersten Einwirkung von Bromwasser auf Hexal entstanden war, das aber sein Brom auf die Sulfosalicylsäure übertragen hatte.

Ueber Hexamethylentetramin als Halogenüberträger soll an anderer Stelle berichtet werden.

Die erweiterte Reaktion mit Bromwasser macht also die Prüfung mit Eisenchlorid und die Soda-Salpeterschmelze entbehrlich, sie genügt zur Prüfung auf Identität des Hexals.

Die Reinheitsprüfungen des Hexals haben sich zunächst zu erstrecken auf die Abwesenheit von Mineralsäuren, die in der üblichen Weise zu ermitteln wären.

Von dem Hexamethylentetramin verlangt dann das Arzneibuch, daß seine Lösung (1 + 19) mit Nesslers Reagens zum Sieden erhitzt sich weder färben noch trüben darf. Von den Salzen des Hexamethylentetramins dürfte man füglich auch erwarten, daß ihre Lösung durch Nesslers Reagens (bei Zimmertemperatur) nicht gefärbt wird, daß sie also keine Ammoniumsalze enthalten. Dieser Prüfung hielten aber die untersuchten Proben von Hexal (eine einer größeren Packung entnommene Probe, abgeteilte Pulver und Tabletten) nicht stand. Die mit kaltem Wasser frisch bereiteten Lösungen färbten sich mit Nesslers Reagens stark gelb. (Die Lösungen von Saliformin, Amphotropin, auch von bromwasserstoffsaurem Hexamethylentetramin zeigten mit Nesslers Reagens keine positive Ammoniakreaktion.)

Im Zusammenhang mit dem positiven Ausfall des Nachweises von Ammoniumsalzen steht auch das Ergebnis des Versuches einer Wertbestimmung des Hexals, die am einfachsten durch Titration der Sulfosalicylsäure zu erbringen wäre und die bei anderen Hexamethylentetraminsalzen, z. B. Amphotropin, acidimetrisch ausgeführt werden kann.

Bei der Titration von 2%igen Hexallösungen mit $^1/_{10}$-N.-Lauge wurden an Stelle der berechneten 60.9% Sulfosalizylsäure gefunden 56.03% Sulfosalicylsäure. Die Hydrolyse nimmt rasch zu, nach zwei Stunden wurden in derselben Lösung ermittelt 52%, nach 24 Stunden

42.1% und nach 4 Tagen 24.3% an Hexamethylentetramin gebundene Säure. Die bei der Titration nicht gefundene Säure ist an Ammoniak gebunden, das sich bei der Hydrolyse des Hexamethylentetramins neben Formaldehyd, der schon durch den Geruch wahrgenommen werden kann, bildet.

Ein quantitativer Versuch mit der Lösung, die schon einige Stunden alt war, ergab das Vorhandensein von 1.8% Ammoniak, entsprechend 13.3% sulfosalicylsaurem Ammonium (= 11.5% Säure).

Löst man hingegen Hexal nicht in Wasser, sondern in $^1/_{10}$-N.-Lauge, in alkalischer Lösung kann die Spaltung des Hexamethylentetramins in Formaldehyd und Ammoniak nicht erfolgen, so ergibt sich durch Rücktitration, daß das Hexal 62.2—62.4% Sulfosalicylsäure enthält (gegen die berechnete Menge von 60.9%), und aus dem Versuch, in einer derartigen alkalischen Lösung das Ammoniak quantitativ zu bestimmen, der ergebnislos (0,03% $NH_3$) verlief, geht hervor, daß in dem Hexal kein Ammoniumsalz präformiert enthalten ist, daß sich dieses vielmehr erst beim Lösen in Wasser bildet.

Aber auch eine Lösung von Hexal in Lauge wird durch Nesslers Reagens gelb gefärbt, so daß die Vermutung naheliegt, daß in dieser Versuchsanordnung die Reaktion von der Sulfosalicylsäure ausgelöst wird, zumal technische Sulfosalicylsäure (Kahlbaum) die Gelbfärbung in hohem Maße zeigt. Die Säure, die zur Herstellung des Hexals Verwendung findet und die uns von der Firma Riedel bereitwilligst zur Verfügung gestellt wurde, gibt in wässeriger Lösung eine kaum nennenswerte Gelbfärbung mit Nesslers Reagens, ihre Lösung in Lauge dagegen wird (und die Lösung in dem Reagens selbst ist) deutlich gefärbt. Eine qualitative Prüfung auf die Verunreinigung von Hexal durch sulfosalicylsaures Ammonium läßt sich somit durch Nesslers Reagens nicht ermöglichen.

Mit dem Studium des Zerfalls des Hexamethylentetramins durch die Einwirkung von Säuren hinsichtlich der Geschwindigkeit, der Konzentration, der Temperatur und der Stärke der Säuren sind wir zurzeit beschäftigt.

---

## 5. Die Reaktion des p-Laktylphenetidins mit Bromwasser.[1])

Von O. Anselmino und H. Großheim.

Das Deutsche Arzneibuch 5. Ausgabe 1910 schreibt für p-Lactylphenetidin folgende Identitätsreaktion und Prüfung auf Acetanilid vor: „Die Lösung von 0.1 g p-Lactylphenetidin in 10 ccm heißem Wasser muß nach öfterem, kräftigem Umschütteln und vollständigem Erkalten ein Filtrat liefern, das sich, mit Bromwasser bis zur Gelbfärbung versetzt, nicht trübt (Acetanilid). Läßt man diese Mischung einige Zeit lang stehen, so verschwindet zunächst die Gelbfärbung unter Ausscheidung eines weißen,

---

[1]) Vgl. Apotheker-Zeitung. 1912. Nr. 103.

kristallinischen Niederschlags; schließlich nimmt die Flüssigkeit eine rotbraune Färbung an."

p-Lactylphenetidin ist außer in dem Deutschen Arzneibuch aufgeführt in der Pharmacopoea Japonica und als Phenetidinum lactylatum in der Pharm. Helvetica. Die Pharmacopoea Japonica sagt über die Reaktion mit Bromwasser, daß 0.1 g Lactylphenetidin in 10 ccm heißem Wasser gelöst, und die Flüssigkeit nach dem Erkalten filtriert werden soll; wird alsdann Bromwasser zugesetzt, bis die Gelbfärbung bestehen bleibt, so trübt sich die Mischung ziemlich stark, wird aber bei Zusatz einer größeren Menge Wasser wieder klar. Die Pharm. Helvetica läßt gleichfalls eine heiß bereitete Lösung (0.1 : 5) nach dem Erkalten filtrieren und Bromwasser bis zur Gelbfärbung zusetzen. Auch hierbei soll erst eine Trübung, nach einiger Zeit eine Fällung eintreten.

Außer diesen drei amtlichen Vorschriften ist die Literatur über p-Lactyphenetidin und besonders über die Reaktion mit Bromwasser spärlich. Im Jahre 1894 gibt Thoms[1]) an, daß Bromwasser, bis zur Gelbfärbung zu einer gesättigten, wässerigen Lösung hinzugefügt, eine starke Trübung hervorruft, und daß man deswegen diese Probe, die beim Phenacetin gute Dienste leistet, nicht zur Prüfung auf eine Beimengung von Acetanilid zu p-Lactylphenetidin verwenden könne. Frank und Moerk[2]) weisen darauf hin, daß auf Zusatz von Bromwasser zu einer gesättigten Lösung eine weiße Fällung entsteht, daß die zuerst hellgelbe Flüssigkeit entfärbt wird und sich dann rosenrot, später braun färbt.

Das Deutsche Arzneibuch steht mit seiner Angabe somit vereinzelt da und im Widerspruch mit allen anderen Literaturstellen. Aber nur scheinbar; alle Angaben sind richtig und die Unstimmigkeit beruht darauf, daß Lactylphenetidin in hohem Maße dazu neigt, beim Abkühlen heißer Lösungen übersättigte Lösungen zu bilden. Dadurch erklären sich auch die soweit auseinandergehenden Angaben über die Löslichkeit in Wasser bei Zimmertemperatur. Nach Pharm. Helvetica soll sich p-Lactylphenetidin 1 : 330 lösen, nach dem Deutschen Arzneibuch aber erst 1 : 500. Führt man nun die Reaktion mit Bromwasser mit der Lösung 1 : 300 aus, so treten die Erscheinungen auf, die das Schweizer Arzneibuch, auch das Japanische und Thoms beschreiben, mit der Lösung 1 : 500 dagegen tritt keine Trübung auf, sondern die Reaktion nimmt den im D. A.-B. 5 geschilderten Verlauf — vorausgesetzt, daß die Menge Bromwasser richtig bemessen ist. Der Ausdruck bis zur Gelbfärbung ist zu unbestimmt, um ein Gelingen der Reaktion in allen Teilen sicherzustellen.

Pharm. Helvetica, Japonica und Thoms lassen die heiße Lösung abkühlen und dann filtrieren, sie erhalten so eine übersättigte Lösung von solcher Konzentration, daß auf Zusatz von Bromwasser sich sofort ein Bromsubstitutionsprodukt ausscheidet; zuerst wird die Flüssigkeit dadurch milchig getrübt, worauf unter Aufhellung das bromierte Lactylphenetidin in kristallisierter Form ausfällt.

Diese Erscheinung wird an den drei genannten Stellen als Identitätsreaktion für p-Lactylphenetidin angeführt. (Die Bemerkung von R. Richter-

[1]) Ber. pharm. Ges., 4, 161 (1894).
[2]) Amer. Journ. Pharm., 1896, Juli.

Groß-Schweidnitz[1]), daß die Pharm. Helvetica diese Reaktion als Prüfung auf eine Verfälschung mit Phenacetin vorschreibe, entbehrt jeder Unterlage).

Verwendet man nun nicht die nur erkaltete und dann filtrierte Lösung, sondern filtriert man erst laut Vorschrift des D. A.-B. 5 nach öfterem kräftigen Umschütteln und vollständigem Erkalten, Düsterbehn[2]) empfiehlt noch dazu, durch Rühren mit einem Glasstabe eine Übersätigung möglichst anzuschließen, so tritt in dieser weniger konzentrierten Lösung nicht sofort eine Trübung auf, und es läßt sich eine Verfälschung mit Acetanilid bis zu 5—10% mit Sicherheit erkennen. Aber auch in dieser Verdünnung ist noch genügend p-Lactylphenetidin in Lösung, um einen allmählich auftretenden Niederschlag zu erzeugen und um weitere sekundäre Reaktionen auszulösen, beides Erscheinungen, welche die Prüfung mit Bromwasser außer zu einer Reinheitsprüfung (auf Acetanilid) auch zu einer Identitätsreaktion stempeln.

Zur Verwendung gelangte bei unseren Versuchen eine Lösung von p-Lactylphenetidin, aus der sich auch nach längerem Stehen, Schütteln und Kratzen nichts mehr ausschied, und zwar jeweils in der Menge von 10 ccm, ferner gesättigtes Bromwasser, das über noch ungelöstem Brom stand. Man darf aber nicht das Brom aus der Flasche zu der zu prüfenden Lösung gießen, weil sonst durch die Bromdämpfe schon Schlierenbildung, Trübung oder Kristallausscheidung eintreten können. Wir ließen das Bromwasser aus einer Bürette zufließen und fanden in zahlreichen Versuchsreihen, an deren Ausführung sich noch Herr cand. pharm. Bunzel beteiligt hatte, übereinstimmend das Ergebnis, daß das sichere Gelingen der Identitätsreaktion von der Konzentration der Lactylphenetidinlösung und von der Menge des zugesetzten Bromwassers abhängt.

a) Bei gleicher Lactylphenetidinkonzentration:

Die Geschwindigkeit der Kristallabscheidung und deren Menge nimmt zu mit der Menge Brom. Die Intensität der rotbraunen Färbung nimmt zu mit der Menge Brom, die Entfärbung der durch Brom gefärbten Lösung und die Wiederfärbung erfolgt um so rascher, je weniger Brom zugesetzt wurde.

b) Bei wechselnder Lactylphenetidinkonzentration:

Die Kristallabscheidung, der Eintritt der Entfärbung und der Wiederfärbung dauern bei Zusatz gleicher Mengen Brom um so länger, je verdünnter die Lactylphenetidinlösung ist (und ferner, je weniger Brom zugesetzt wird).

Zur Erfüllung der Vorschrift des Arzneibuchs, Zusatz von Bromwasser „bis zur Gelbfärbung" genügt $^1/_2$ ccm, aber in dieser Mischung ist schon nach etwa $^1/_2$ Minute Entfärbung eingetreten, ohne daß eine Abscheidung von Kristallen zu bemerken wäre, und ohne daß eine rotbraune Färbung deutlich auftreten würde.

Am meisten geeignet für die Ausführung der Arzneibuchreaktion ist der Zusatz von 2 ccm gesättigtem Bromwasser zu einer Lösung 1 : 500; dabei tritt keine Trübung durch vorzeitige Kristallabscheidung ein, die

[1]) Pharm. Zentralh., 1912, 754.
[2]) Apotheker-Zeitung, 1911, 203.

Kristallmenge ist aber genügend groß, um sichtbar zu sein, die Entfärbung und Dunkelfärbung der Flüssigkeit tritt genügend rasch und deutlich auf, und der vom Arzneibuch nicht erwähnte, eigenartige bromoformähnliche Geruch ist deutlich wahrzunehmen.

Von einem mit dieser Reaktion völlig Vertrauten und Geübten, der auch eine durch vielleicht zu hohe Konzentration der Lactylphenetidinlösung bedingte Trübung als solche zu erkennen vermag, wird die Identitäts- und Reinheitsprüfung mit Bromwasser mit Sicherheit auszuführen sein. Aber der Ausfall der Reaktion wird schon mit Schwankungen von einigen hundertstel Prozent der Lactylphenetidinkonzentration unsicher, er hängt ab von der Temperatur der Lösungen, von der Weite der Reagenzgläser und damit der Geschwindigkeit der Mischung der Flüssigkeiten, von der Konzentration des Bromwassers. Ein nicht völlig gesättigtes Bromwasser, zugesetzt bis zur wenigstens eine Minute bleibenden Gelbfärbung wäre am geeignetsten.

Der bei dieser Reaktion ausfallende weiße Niederschlag läßt sich aus Alkohol umkristallisieren, und die so erhaltenen seideglänzenden, verfilzten Nädelchen schmelzen konstant bei 164°. Sie bestehen aus Dibrom-p-Lactylphenetidin. Dieser Stoff ist jedoch nicht das einzige Reaktionsprodukt zwischen Bromwasser und Lactylphenetidin; mit dem Studium dieser Reaktion wie überhaupt der Einwirkung von Brom auf Phenetidine sind wir zurzeit beschäftigt.

---

## 6. Tinctura Rhei aquosa.[1])

Von O. Anselmino und L. von Gusnar.

Die wässerige Rhabarbertinktur ist eine der pharmazeutischen Zubereitungen, über deren zweckmäßige Zusammensetzung und Herstellung die Meinungen noch geteilt sind. Sie ist im wesentlichen, wie das auch durch das Synonym Infusum Rhei kalinum (Hager) und Infusum Rhei alkalinum (Pharm. Dan.) angedeutet wird, ein alkalischer oder wenigstens mit Hilfe alkalisch reagierender Stoffe bereiteter Rhabarberaufguß.

Die Meinungsverschiedenheiten drehen sich hauptsächlich um die Art dieser alkalisch reagierenden Stoffe. Das Deutsche Arzneibuch, 5. Ausgabe 1910, schreibt Kaliumkarbonat vor, die 4. Ausgabe des Arzneibuches für das Deutsche Reich ließ Kaliumkarbonat und Borax verwenden. Das Schweizerische Arzneibuch läßt die Tinctura Rhei aquosa aus Extractum Rhei fluidum mit Zusatz von Kaliumkarbonat und Borax herstellen. Die Niederländische Pharmakopöe schreibt Natriumkarbonat ohne Borax vor, die Pharmacopoea Austriaca dagegen Borax allein. Die Bereitungsweisen sind also recht verschieden.

Unter den Vorschlägen für die Neuausgabe (1910) unseres Arzneibuches finden sich zwei, die sich mit der wässerigen Rhabarbertinktur befassen.

---

[1]) Vgl. Apotheker-Zeitung, 1912, Nr. 102.

Avé-Lallement[1]) schlägt vor, nur den fünften Teil der früher vorgeschriebenen Menge Kaliumkarbonat zu verwenden und an Stelle des Borax die doppelte Menge Magnesium tetraboricum, jedoch ohne daß eine Begründung für diese Änderungsvorschläge angeführt wird. O. Langkopf[2]) dagegen spricht den Wunsch aus, daß die Verwendung von Borax bei der Herstellung von Tinct. Rhei aquosa (und Sirupus Rhei) in Fortfall komme; nach seiner Ansicht dient der Borax lediglich als Konservierungsmittel, und was für Nahrungsmittel verboten sei, dürfe für Arzneimittel nicht vorgeschrieben werden. Diese Mitteilung enthält auch eine Übersicht über die „Geschichte" der wässerigen Rhabarbertinktur.

Die Vorschrift des Deutschen Arzneibuchs, 5. Ausgabe, nach der die wässerige Rhabarbertinktur nur mit Kaliumkarbonat unter Weglassung des Borax bereitet wird, hat im Laufe dieses Jahres Veranlassung zu mehreren Kritiken gegeben.

Homann[3]) teilt mit, daß er nach der jetzigen Vorschrift stets eine Tinktur erhalten habe, die sich nach kurzer Zeit stark trübt, worauf völlige Zersetzung eintritt.

Ziegler-Borgholzhausen[4]) bestätigt diese Angaben insofern, als auch er niemals eine frisch bereitete vorschriftsmäßige Tinktur erhalten hat, sondern stets eine trübe, schmutzig braune, unansehnliche Tinktur, die sich erst nach Monaten unter Abscheidung eines Niederschlages klärt. Er weist auf die Hagerschen Versuche hin, der bei Verwendung von Natriumkarbonat eine „länger klar bleibende" Tinktur erhalten hat, und der die konservierende Wirkung des Borax seinem Natriumgehalt zuschiebt.

Richter-Heidingsfeld[5]) bestätigt, daß eine mit Natriumkarbonat auch ohne Borax bereitete Tinktur klarer bleibt, als die mit Kaliumkarbonat bereitete.

Richter-Groß-Schweidnitz[6]) schlägt in seiner sehr sorgfältigen Besprechung des Arzneibuches vor, durch erneute Versuche Aufklärung über diese offene Frage zu bringen.

Diese Versuche hatten wir schon im Laufe des vergangenen Sommers angestellt, und sie sind jetzt zum Abschluß gekommen. Wir stellten aus derselben Sorte Rhabarber folgende vier Tinkturen her in der Menge von je 1 kg:

1. mit Kaliumkarbonat ohne Borax, D. A.-B. V;
2. mit Kaliumkarbonat mit Borax, Ph. Germ. IV;
2. mit Natriumkarbonat ohne Borax;
4. mit Natriumkarbonat mit Borax.

Diese vier Tinkturen wurden nach 24 Stunden, nach 2 Tagen, nach 4 Wochen und nach 4 Monaten geprüft, und zwar wurden sie nach 2 Tagen

---

[1]) Apotheker-Zeitung, 1907, 1038.
[2]) Pharm.-Zeitung, 1910, 231.
[3]) Apotheker-Zeitung, 1912, 497.
[4]) Apotheker-Zeitung, 1912, 518.
[5]) Apotheker-Zeitung, 1912, 539.
[6]) Pharm. Zentralh., 1912, 1275.

*a)* gut verkorkt aufbewahrt,
*b)* bei Luftzutritt stehen gelassen,
*c)* mit Schimmelpilzen versetzt stehen gelassen,
*d)* mit Hefe versetzt stehen gelassen.

Während der Mazeration erschienen alle Tinkturen klar und blank.

Nach 24 Stunden war die Tinktur 1 ($K_2CO_3$) im auffallenden Licht stark trübe, rotbraun, im durchfallenden Licht trübe und hatte einen starken Bodensatz. In Verdünnung mit Wasser (2 Tinkt. 1 W.) war sie trübe, braunrot und am dunkelsten von allen Tinkturen.

Tinktur 2 ($K_2CO_3 + Na_2B_4O_7$) zeigte im auffallenden Licht schwache dunkelgrüne Opaleszenz, war im durchfallenden Licht klar und hatte wenig Bodensatz. In der Verdünnung war sie klar, braunrot und verhältnismäßig hell.

Tinktur 3 ($Na_2CO_3$) war im auffallenden Licht etwas trübe, rotbraun, im durchfallenden Licht trübe und hatte Bodensatz. In der Verdünnung war sie trübe (aber klarer als 1), gelbrot und ebenso hell wie Tinktur 2.

Tinktur 4 ($Na_2CO_3 + Na_2B_4O_7$) zeigte dieselben Eigenschaften wie die mit Pottasche und Borax bereitete, nur war sie in der Farbe etwas heller.

Nach 2 Tagen hatten die verkorkt aufbewahrten Tinkturen folgendes Aussehen:

1. trübe, starker Bodensatz, beim Verdünnen ziemlich klar, Haut[1]) und Bodensatz;
2. klar, ganz wenig Bodensatz, beim Verdünnen keine Haut, keinen Satz;
3. klar, ziemlich Bodensatz, eine Haut von feinen Ausscheidungen, beim Verdünnen etwas Haut, etwas Satz;
4. klar, ziemlich Bodensatz, sonst wie 2.

Nach 2 Tagen wurden die Tinkturen filtriert, das spezifische Gewicht (im Pyknometer bei 18°) und der Trockenrückstand bestimmt:

| | sp. Gew.: | Trockenrückstand: | |
|---|---|---|---|
| 1. Kal. carb. . . . . . . . | 1.007 | 3.7% | 3.9% |
| 2. Kal. carb. + Borax | 1.008 | 4.4% | 4.3% |
| 3. Natr. carb. . . . . . . | 1.001 | 3.4% | 3.3% |
| 4. Natr. carb. + Borax | 1.001 | 3.9% | 4.0% |

Aussehen der filtrierten Tinkturen nach weiteren 24 Stunden:

1. trübe Haut und Bodensatz,
2. klar,
3. klar, Haut und wenig Bodensatz,
4. klar.

Nach 4 Wochen war das Aussehen fast unverändert. In den mit Schimmelpilzen und mit Hefe versetzten Tinkturen war, ob sie mit oder ohne Borax bereitet waren, kein Wachstum zu bemerken; die Tinkturen waren nicht zersetzt. An dem Rande des Glases einer offenstehenden,

[1]) Mit diesem nicht ganz zutreffenden Ausdruck „Haut" sollen der Kürze halber die auf der Flüssigkeit schwimmenden meist feinblätterigen Ausscheidungen bezeichnet werden.

und zwar mit Borax bereiteten Tinktur hatte sich einmal ein Schimmelpilzlager gebildet.

Als Konservierungsmittel dürfte Borax entbehrlich sein, zumal die Tinktur schon etwa 9% Alkohol enthält.

Nach 4 Monaten zeigten die verkorkt aufbewahrten Tinkturen folgendes Aussehen:

1. im auffallenden Lickte braune Opaleszenz im durchfallenden Licht völlig klar und blank, starker, schokoladefarbener, pulverig-flockiger Bodensatz; der Geruch ist gut;
2. klar, aber nicht so blank wie die vorige Tinktur; gelbe blättchenartige Ausscheidungen, gallertige Ausscheidungen von der Farbe der Tinktur; Geruch gut;
3. klar, blank; hellgelber, blätteriger, kompakter Bodensatz, bis auf den letzten Tropfen kann die Tinktur klar davon abgegossen werden; Geruch gut;
4. klar, viel gallertige Ausscheidung, ohne Bodensatz; Geruch gut.

Die während der 4 Monate hindurch offengestandenen und die gleichfalls vom Luftzutritt nicht abgesperrten, mit Schimmelpilzen und Hefe versetzten Tinkturen sind erheblich nachgedunkelt und riechen nicht mehr aromatisch, teilweise unangenehm; ein Unterschied zwischen Tinkturen mit und ohne Borax ist nicht zu erkennen. Im allgemeinen ist natürlich der Geruch der verkorkten Tinkturen nach 4 Moaaten weniger aromatisch als der der frischen (Übergang des Zimtaldehyds in Zimtsäure), aber daß die Tinkturen verdorben wären, kann nicht behauptet werden.

Aus der Beobachtung der Tinkturen ist zu entnehmen, daß mit der vom Arzneibuch vorgeschriebenen Bereitungsweise eine vorschriftsmäßige Tinktur nicht zu erhalten ist. Die ohne Borax bereitete Tinktur ist indes haltbar, wenn man unter Haltbarkeit versteht, daß sie kein Nährboden für Organismen ist, ja sie wird im Lauf der Zeit immer besser d. h. klarer. Wenn sie von vornherein nichts taugt, so hat das mit der Haltbarkeit nichts zu tun. Ersetzt man dagegen die Pottasche durch Soda, so erhält man ein Präparat, das äußerlich allen Anforderungen entspricht, es sei jedoch darauf hingewiesen, daß nach Richter-Heidingsfeld (l. c.) die mit Soda bereitete Tinktur stärker wirkt und somit nicht ohne weiteres an die Stelle der offizinellen gesetzt werden darf.

Auffallend ist der Unterschied der beiden Arten von Tinkturen. Während sich aus den ohne Borax bereiteten bald ein pulveriger Niederschlag ausscheidet, finden sich nach längerer Zeit in den mit Borax bereiteten, anfangs homogenen Tinkturen, große gallertige Flocken, die sich übrigens in Wasser klar lösen.

Um die Rolle, die der Borax bei der Herstellung der Tinctura Rhei aquosa spielt, kennen zu lernen, wurde ein Infusum Rhei hergestellt, und die Einwirkung der alkalisch reagierenden Stoffe auf dieses untersucht.

Der Aufguß ist heiß klar, beim Erkalten trübt er sich. Beim Versetzen mit Wasser scheidet sich ein Bodensatz ab, die Flüssigkeit ist trübe. Auf Zusatz von Kaliumkarbonatlösung wird der orangefarbene Aufguß rotbraun, und die Flüssigkeit hellt sich auf, ohne immer ganz klar zu werden;

nach einiger Zeit scheidet sich ein flockiger Niederschlag aus, die abfiltrierte Flüssigkeit ist klar; dasselbe beobachtet man beim Zusatz von Sodalösung. Auf Zusatz von Boraxlösung zu dem Aufguß färbt sich die Flüssigkeit gleichfalls, der Ton ist aber mehr bläulich und die Färbung ist heller als bei Soda und Pottasche. Zugleich klärt sich die Flüssigkeit sofort völlig, ein Niederschlag fällt nicht aus. Auf Zusatz von Boraxlösung zu dem mit Kaliumkarbonat und Natriumkarbonat ausgeflockten Infus lösen sich die Niederschläge auf. Der Rhabarberaufguß reagiert sauer. Die Tinkturen reagieren neutral oder in frischem Zustande nur ganz schwach alkalisch.

Versetzt man ein verdünntes Rhabarberinfus mit verdünnter Soda- oder Pottaschelösung, so tritt von der Oberfläche ausgehend die Änderung der Farbe und die Bildung des Niederschlags ein. Bei gleichzeitigem Zusatz von Borax tritt keine Fällung ein. Borax wirkt also tatsächlich als Konservierungsmittel, aber nicht konservierend gegen Organismen, sondern gegen die Einwirkungen des Luftsauerstoffs. Vermutlich sind es die im Rhabarber enthaltenen, dem Pyrogallol verwandten Stoffe, wie Trioxyanthrachinon, die in alkalischer Lösung leicht oxydiert werden und dadurch die Dunkelfärbung der Flüssigkeit hervorrufen. Auf die Dunkelfärbung soda- oder pottaschealkalischer Pryogallollösungen hat Borax einen verzögernden Einfluß. Wenn man einen Luftstrom durch eine 1 $^0/_0$ige Pyrogallollösung leitet, die mit Sodalösung und Pottaschelösung einerseits und mit diesen Lösungen + Boraxlösung andererseits versetzt ist, so bräunen sich die mit Borax versetzten Lösungen viel langsamer als die ohne Borax, und die Abscheidung von Flocken tritt in ihnen nicht oder nur in geringem Maße auf.

---

## 7. Schloß Bergfried-Nährsalze.[1]

Von Wilhelm Lenz.

Von amtlicher Stelle wurden dem Institute zwei Proben der zurzeit mit großer, aber bemerkenswert diskreter Reklame in den Handel gebrachten „echten hygienischen Nährsalze“ zur Untersuchung übersendet. Ungezählte Familien haben durch die Post ein Heftchen Anpreisungen erhalten; der gelbe Umschlag zeigt eine junge Frau auf dem Söller des Schlosses mit ihrem nackten Kinde auf dem Arme. Das Kind hat eine rote Orange in der Hand, gepflückt aus der Fülle der Früchte, welche von den umgebenden Bäumen getragen werden. Überschrieben ist das Bild „Wenn die Leute ahnten! . . .“, unterschrieben Verlag „Schloß Bergfried“ Lörrach (Baden); das Mauerwerk der abgebildeten Rampe trägt eine Tafel mit der Inschrift „Eine gute Botschaft“. Die Anpreisungen des Textes stehen unter der einleitenden Überschrift „Was uns not tut“;

---

[1]) Vgl. Apotheker-Zeitung, 1912, Nr. 72.

sie rühmen eine naturgemäße Lebensweise, unterstützt durch Zuführung der richtigen Nährsalze. „Der Siegeslauf der Schloß Bergfried-Nährsalze“ wird durch die Zuschrift eines nach Influenza an geschwächten Nerven Leidenden gekennzeichnet. S. 7—11 ist „Erfolgreiche Gesundheitspflege“ überschrieben und leitet zu den Sätzen: „Die Erkenntnis, daß eine solche rationelle Ernährung das allein richtige und vernünftige Mittel zur Bekämpfung fast sämtlicher Krankheiten ist, bricht sich Gott sei Dank immer mehr Bahn. Und jeder modern geschulte Arzt verwendet heute die echten Schloß Bergfried-Salze als gesundes Blut bildende Nährstoffe, also nicht als Heilmittel gegen bestimmte Krankheiten, sondern als physiologische Nährsalze!“ Es ist auch sonst noch interessant, wie in dem Schriftchen alte, gut bekannte Heil- und Hausmittel in unfehlbare physiologische Nährstoffe umgedeutet werden, über deren Wirksamkeit es z. B. S. 11 heißt: „Hier ist also von keinem Glauben, Hoffen, von keiner Möglichkeit usw. die Rede, hier ist alles zum bestimmten Wissen, zur festen Tatsache geworden“, und dieser Satz bezieht sich besonders auf die Nährsalze. Ein besonderer roter Reklamezettel beginnt seinen Text mit der Frage: „Wer soll Nährsalze nehmen? Jeder aufgeklärte Mensch, der es mit seiner Gesundheit ernst nimmt!“ und schließt mit der Anweisung: „Gehen Sie nicht in die Apotheke und forden Sie ein Paket Nährsalze, sondern ein Paket Schloß Bergfried-Nährsalze!“

Zur Untersuchung gelangten Nährsalz I und II. Jedes dieser Salze war in einem parallelopipedischen Pappkasten von 3 cm Höhe, 8.5 cm Breite und 5.5 cm Tiefe enthalten, dem ein erläuternder Text auf dünnem Papier beigefügt war. Die Erläuterung besagt, daß die echten Nährsalze nach Geheimrat Dr. Ullersperger als sicheres Zeichen der Echtheit die patentamtlich eingetragene Marke „Schloß Bergfried“ tragen.

a) Echtes physiologisches Normalsalz hygienisches Nährsalz I. Ein natürlicher Speisenzusatz. Zur Reinigung des Blutes (M 1.25). Nährmittel-Industrie in Schloß Bergfried. A. Winther & Co. Dr. Winther. Nach den Erläuterungen soll Nährsalz I (Normalsalz) allen Getränken in kleinen Mengen — eine gute Messerspitze voll auf ein Viertelliter Flüssigkeit — zugesetzt werden. Zur Herstellung des besten Tafelwassers löst man einen Kaffeelöffel voll Nährsalz I in 1 l reinen Wassers und trinkt davon alle Stunden ein Weinglas voll. Der Pappkasten enthielt rund 100 g eines weißen, schwach alkalisch reagierenden Salzes, in dem Phosphate, Tartrate, Sulfate, Chloride von Kalium, Natrium, Ammonium nachgewiesen wurden. Die Analyse ist ausgeführt von Herrn Böhm. Dabei wurden quantitativ bestimmt die Phosphate als Magnesiumpyrophosphat, das Chlor als Silberchlorid, die Sulfate als Baryumsulfat, das Ammoniak durch Destillation alkalimetrisch, die festen Alkalien als Chloride, aus deren Chlorgehalt Kalium und Natrium sich ergeben. Stellt man die Ionen zusammen, so findet sich ein kleiner Überschuß an Kalium, der an Weinsäure gebunden betrachtet wurde. Aus diesen Bestimmungen konnten verschiedene Salze berechnet werden; am wahrscheinlichsten ergab sich die folgende Zusammensetzung:

| | |
|---|---|
| Ammoniumphosphat ($PO_4[NH_4]_2H$) . . . | 4.2% |
| Kaliumphosphat ($PO_4K_2H$) . . . . . . | 11.2% |
| Kaliumtartrat ($C_4H_4O_6K_2$) . . . . . . | 10.8% |
| Natriumsulfat ($SO_4Na_2$) . . . . . . . | 25.0% |
| Natriumchlorid (ClNa) . . . . . . . | 18.7% |
| Kristallwasser (Differenz) . . . . . . | 30.1% |
| | 100.0% |

b) Echtes hygienisches Nährsalz II (Nährsalz purum). Ein natürlicher Speisenzusatz. Unentbehrlich zur gesunden Blutbildung (M. 1.25). Nährmittel-Industrie in Schloß Bergfried A. Winther & Co. Dr. Winther. Nach den Erläuterungen soll Nährsalz II allen Speisen, Suppen usw. einfach beigemischt werden. Es genügt pro Tag 2—3mal eine gute Messerspitze voll pro Person. Kinder erhalten das Nährsalz II am besten in Hafersuppe und das Nährsalz I in Wasser mit Zitronensaft und echtem Bienenhonig. Der Inhalt des Pappkastens bestand aus einem weißen, stark salzig schmeckenden Pulver, dessen Lösung gegen Lackmuspapier schwach alkalisch reagierte. Die Analyse ist ausgeführt von Herrn Huth. Das Salz hinterließ beim Lösen in Wasser oder in verdünnten Säuren einen unlöslichen Rückstand, in dem durch das Mikroskop Kieselpanzer von Diatomaceen (terra silicea, sogenannte Infusorienerde), Sand und schwach gelblich gefärbte Teilchen erkannt werden konnten; diese gelblichen Teilchen zeigten unter dem Mikroskope die größte Ähnlichkeit mit Teilchen von Sulfur depuratum lotum. Zur Identifizierung wurden einige Teilchen dieses gelblichen Stoffes aus der Lösung des Salzes entnommen und auf einem Objektträger aus gehärtetem Glase der Sublimation unterworfen. Es geschah dies sehr einfach, indem das Teilchen in die Mitte eines nicht ganz geschlossenen Ringes aus dünnem Nickeldraht gebracht und auf den Ring ein Deckglas gelegt wurde, an dessen unterer Seite ein feines Streifchen feuchten blauen Lackmuspapiers sich befand. Beim Erhitzen des Objektträgers mit einer Mikroflamme sublimierte brauner Schwefel in Tröpfchen; das Lackmuspapier färbte sich dauernd rot. Die sublimierten Tröpfchen ließen sich aus Nelkenöl ziemlich schwierig in winzig kleinen Oktaedern erhalten. Beim Verbrennen eines solchen unlöslichen gelblichen Teilchens aus dem Salze entwickelten sich Gase, die aus Jodsäure-Stärkekleisterlösung Jod frei machten. Es handelt sich also zweifellos um freien Schwefel. Der in Wasser und Säuren unlösliche Rückstand von Nährsalz II bestand danach aus Siliciumdioxyd und freiem Schwefel. In dem löslichen Anteile wurden erkannt von Anionen Phosphate, Tartrate, Sulfate, Chloride (Spuren Karbonate), von Kationen Ammonium, Natrium, Kalium, Kalcium, Magnesium (Spuren Eisen, Mangan). Die einzelnen Bestimmungen wurden wie bei Nährsalz I ausgeführt, doch wurde hier die Weinsäure als Kaliumbitartrat gewogen und der Schwefel einmal in der Lösung und dann nach Oxydation mit Bromsalzsäure bestimmt. Die für die Ionen gefundenen Werte wurden dann im Sinne der größten Wahrscheinlichkeit zu Salzen vereinigt. Danach kann die Zusammensetzung des Nährsalzes II ausgedrückt werden wie folgt:

| | | |
|---|---|---|
| Siliciumdioxyd ($SiO_2$) | 1.7% | unlöslich |
| Schwefel (S) | 0.2% | |
| Ammoniumphosphat ($PO_4[NH_4]_2H$) | 9.2% | löslich |
| Ammoniumchlorid ($ClNH_4$) | 2.0% | |
| Kaliumnatriumtartrat ($C_4H_4O_6KNa$) | 10.6% | |
| Natriumchlorid (ClNa) | 23.3% | |
| Natriumsulfat ($SO_4Na_2$) | 43.5% | |
| Magnesiumsulfat ($SO_4Mg$) | 1.0% | |
| Calciumsulfat ($SO_4Ca$) | 4.2% | |
| Kristallwasserreste (Differenz) | 4.3% | |
| | 100.0% | |

Im Jahre 1905 sind „Winthers Nährsalze" von F. Zernik untersucht worden („Apotheker-Zeitung", 1905, S. 768). Die jetzt vorliegenden Präparate haben jedoch mit den damals untersuchten kaum eine Ähnlichkeit. So war damals das „Echte hygienische Nährsalz II" ein schwach rötliches, mit schwarzbraunen Punkten durchsetztes Pulver, während jetzt das echte hygienische Nährsalz II sich blendend weiß präsentierte. Zusammensetzung und Bezeichnung haben gewechselt, das Geschäft scheint dasselbe geblieben zu sein.

---

## 8. Ceolat.[1])

Von O. Anselmino.

Die der Firma Kunheim & Co., Chem. Fabrik, Berlin-Niederschöneweide, warenzeichenrechtlich geschützte Bezeichnung Ceolat wird von dieser Firma den Cersalzen der Fettsäurereihe beigelegt. Es kommen in den Handel Ceolatlösung, Ceolatpulver und Ceolatsalbe.

Ceolatlösung enthält 10% neutrales Ceracetat $Ce(CH_3COO)_3 . 1^1/_2 H_2O$, Mol.-Gew. 344, sie ist eine klare farblose Flüssigkeit, die sehr schwach nach Essigsäure riecht und Lackmuspapier rötet. Beim Schütteln schäumt die Flüssigkeit kaum, auch in nicht völlig gefüllter Flasche verkorkt aufbewahrt, bleibt sie monatelang klar, ohne Opaleszenz und ohne einen Bodensatz auszuscheiden.

Das spezifische Gewicht beträgt bei 17.5° 1.060.

Auf Zusatz von dem doppelten Volumen Alkohol tritt keine Opaleszenz oder Ausscheidung auf, erst nach längerem Stehen scheiden sich Kristallnädelchen ab, die auf Zusatz von Wasser wieder langsam in Lösung gehen.

Ceolatlösung zeigt die Reaktionen des Ceroions ($Ce^{\cdots}$) und des Essigsäureions.

Laugen, Ammoniak, Sodalösung und Schwefelammonium fällen einen gallertigen, voluminösen Niederschlag von Cerhydroxyd $Ce(OH)_3$, der sich im Überschuß von Lauge nicht löst und an der Luft durch Oxydation langsam gelb bis braun wird. Weiße, kristallinische Niederschläge werden hervorgerufen durch Kaliumferrocyanid $CeKFe(CN)_6, 3 H_2O$, und durch Kaliumsulfat $Ce_2(SO_4)_3 . 3 K_2 SO_4$. Wasserstoffsuperoxyd und Ammoniak rufen die rote Färbung des Cerperoxyds hervor.

[1]) Vgl. Apotheker-Zeitung, 1913, Nr. 10.

Eisenchloridlösung färbt Ceolatlösung dunkelrot.

Ceolatlösung ist frei von Arsen, von Eisen und anderen Schwermetallen, insbesondere von Blei und Kupfer.

Die quantitative Bestimmung des Ceracetats erfolgt in der Weise, daß man 5—10 g Ceolatlösung mit 100—200 g Wasser verdünnt und die kochend heiße Mischung mit einem Überschuß von Oxalsäurelösung fällt. Der Niederschlag wird nach dem Auswaschen getrocknet und bis zum konstanten Gewicht geglüht, wobei das Cerooxalat in gelbes Cerioxyd, Cerdioxyd $CeO_2$ übergeht.

Probe I: 5.0947 g Ceolatlösung gaben 0.2561 g Cerdioxyd, entsprechend 0.50 g Ceracetat.

Probe II: 7.2440 g Ceolatlösung gaben 0.3654 g Cerdioxyd, entsprechend 0.73 g Ceracetat.

Ceracetat[1]) $Ce(CH_3COO)_3 \cdot 1^1/_2 H_2O$ kristallisiert in weißen Nädelchen, die in Wasser langsam, aber reichlich löslich sind.

Ceolatpulver besteht aus stearinsaurem Cer $Ce(C_{18}H_{35}O_2)_3$, Mol.-Gew. 989, einem leichten, feinen, sehr zarten Pulver. Es ist unlöslich in Wasser, wenig löslich in Alkohol; in fetten Ölen löst es sich beim Erwärmen ziemlich reichlich.

Zur quantitativen Bestimmung des Cerstearats kann man es durch Glühen in das Dioxyd überführen, besser ist es aber auch hier zuerst die Fällung als Oxalat nach vorherigem Aufspalten mit Mineralsäure und Abstumpfen der Mineralsäure durch Natriumacetat.

0.5334 g Ceolatpulver gaben 0.0912 g Cerdioxyd, entsprechend 0.5244 g Cerstearat.

Ceolatsalbe ist eine weiße, fettfreie Paste, die 30% Cerstearat enthält und sehr leicht resorbiert wird.

Von Cersalzen wurde bisher als Arzneimittel Ceroxalat innerlich verwendet, ferner Cerammonnitrat und Cerium hypophosphoricum.

Die antiseptischen Eigenschaften des Ceronitrats hat Droßbach untersucht und gefunden, daß es in der Verdünnung 1 : 1000 jedes Bakterienwachstum verhindert. Auf dem internationalen Kongreß für angewandte Chemie in Rom 1906 sprach Albertoni-Bologna[2]) für die therapeutische Wirkung einiger Cersalze. Cerphenolverbindungen haben nach Schering[3]) eine große desinfizierende Kraft, welche die der Phenole und Phenolwismutverbindungen übertrifft. Cerproteinverbindungen endlich sollen nach einem Scheringsschen Patent[4]) therapeutische Verwendung finden.

Die Ceolatpräparate sollen an Stelle der Tonerdepräparate, insbesondere des Liquor Aluminii acetici zu äußerlichen Zwecken Verwendung finden. Vom pharmazeutisch-chemischen Standpunkte dürfte gegen die wohldefinierten und reinen Cerpräparate nichts einzuwenden sein. Hinsichtlich der Benennung wäre es vielleicht wünschenswert, chemisch verschieden zusammengesetzte Präparate, also Ceracetat und Cerstearat, nicht mit ein und demselben Namen zu bezeichnen.

---

[1]) Czudnowicz, Jahresber. f. Chem., 1861, 187.
[2]) Ztschr. f. angew. Chem., 1906, 917.
[3]) Ztschr. f. angew. Chem., 1909, 2382.
[4]) Ztschr. f. angew. Chem., 1910, 2329.

Vergleichende Zusammenstellung der Eigenschaften von Liquor Aluminii acetici, Liquor Plumbi subacetici und Ceolatlösung.

| | Liquor Aluminii acetici | Liquor Plumbi subacetici | Ceolatlösung |
|---|---|---|---|
| Aussehen | klar, farblos | klar, farblos | klar, farblos |
| Geruch | essigsauer | — | schwach essigsauer |
| Reaktion | sauer | alkalisch | sauer |
| Spez. Gewicht | 1.044—1.048 | 1.235—1.240 | 1.060 |
| Gehalt | 7.3—8.3% basisches Aluminiumacetat | 24—25% basisches Bleiacetat | 10% Ceracetat |
| Auf Zusatz von Natronlauge | gallertiger Niederschlag | pulveriger Niederschlag | gallertiger Niederschlag, gelbbraun werdend |
| Natronlauge im Überschuß | nicht völlige Auflösung[1]) | Auflösung | keine Lösung |
| Ammoniak | gallertiger Niederschlag | bleibt einige Zeit klar, dann Trübung | gallertiger Niederschlag, gelbbraun werdend |
| Natriumkarbonat | gallertiger Niederschlag | pulveriger Niederschlag bei allmählichem Zusatz anfangs sich wieder lösend | gallertiger Niederschlag |
| Natriumphosphat | gallertiger Niederschlag | pulveriger Niederschlag | pulveriger Niederschlag |
| Schwefelammonium | gallertiger Niederschlag | schwarzer Niederschlag | gallertiger Niederschlag |
| Natriumthiosulfat | beim Kochen gallertiger Niederschlag | weißer Niederschlag | beim Kochen kein Niederschlag |
| Kaliumsulfat | gerinnt im Wasserbade | weißer Niederschlag | weißer Niederschlag |
| Kaliumferrocyanid | — | weißer Niederschlag | weißer Niederschlag |
| Kaliumferricyanid | beim Erwämen gallertiger Niederschlag | graugelber Niederschlag | beim Erwärmen pulveriger Niederschlag |
| Kaliumchromat | Dunkelgelbfärbung, beim Erwärmen gallertige Ausscheidung | gelber Niederschlag | grauer Niederschlag, der sich zuerst wieder löst, bei weiterem Zusatz oder Erwärmen grauer Niederschlag |
| Kaliumdichromat | beim Erwärmen gallertige Ausscheidung | gelber Niederschlag | beim Erwärmen Dunkelfärbung |

[1]) Auf das Vorhandensein von mehr als Spuren Calciumverbindungen in der essigsauren Tonerdelösung hat inzwischen Wollschläger. Pharm. Ztg., 1912. S. 976, aufmerksam gemacht.

| | Liquor Aluminii acetici | Liquor Plumbi acetici | Ceolatlösung |
|---|---|---|---|
| Wasserstoffsuperoxyd u. Ammoniak | weißer gallertiger Niederschlag | brauner Niederschlag | rotbrauner Niederschlag |
| Oxalsäure . . . . . | weißer flockiger Niederschlag[1]) | weißer Niederschlag | weißer Niederschlag |
| Eisenchloridlösung . | Rotfärbung | Rotfärbung und weißer Niederschlag | Rotfärbung |

## 9. Die Identitätsreaktion der Karbolsäure mit Bromwasser.[2])

Von O. Anselmino und A. Mandke.

Nach dem Erscheinen der 5. Ausgabe des Arzneibuches hatte F. Raschig darauf aufmerksam gemacht, daß die vom Arzneibuch angegebene Identitätsreaktion „Bromwasser erzeugt noch in einer Lösung von 1 Teil Karbolsäure in 50.000 Teilen Wasser einen weißen flockigen Niederschlag“, nicht zutreffe, und daß in dieser Verdünnung eine Fällung von Tribromphenol nicht erfolge. Da die verschiedenen Angaben in der Literatur sich widersprechen, haben wir den Versuch mehrfach zu verschiedenen Zeiten ausgeführt, mit folgendem Ergebnis.

Unter Einhaltung der vom Arzneibuch vorgeschriebenen Bedingungen, Prüfung von 10 ccm Karbolsäurelösung, lag die Grenze des Auftretens einer weißen flockigen Fällung bei der Verdünnung 1 : 10.000. Bei größeren Verdünnungen erschienen nach dem Verschwinden der Trübung einzelne Kriställchen, die sich nicht mehr zu Flocken zusammenballten. Die Grenze der Ausscheidung eines weißen Niederschlags lag zwischen 1 : 35.000 und 1 : 40.000, etwa bei 1 : 38.000, wo, wenn man einen Tropfen Bromwasser an der Wand des Reagenzglases herabfließen läßt, eine eben noch auftretende Trübung der Karbolsäurelösung zu erkennen ist. In Verdünnungen von 1 : 40.000 und 1 : 50.000 trat keine Trübung mehr auf, sondern nach Verlauf einiger Zeit schieden sich am Boden des Gefäßes gelbe Kristalle ab, die bei 131° schmolzen und mit Tribromphenolbrom identisch waren. (Zur Identifizierung dieser Kristalle wurden 10 Liter Karbolsäurelösung in Arbeit genommen.)

## 10. Kephalidon.[3])

Von O. Anselmino.

Über das neue Sedativum Kephalidon der A.-G. Sicco sind in der Literatur verschiedene Anschauungen zu finden.

[1]) Auf das Vorhandensein von mehr als Spuren Calciumverbindungen in der essigsauren Tonerdelösung hat inzwischen Wollschläger. Pharm. Ztg., 1912, S. 976, aufmerksam gemacht.

[2]) Vgl. Apotheker-Zeitung, 1913, Nr. 24.

[3]) Vgl. Apotheker-Zeitung, 1913, Nr. 24.

Nach der „Vierteljahresschrift“[1]) ist es eine Mischung aus bromwasserstoffsaurem Aminoacetparaphenetidinkoffein mit Dimethylaminophenyldimethylpyrazolon. Der erstgenannte Stoff soll nach patentiertem Verfahren dadurch gewonnen werden, daß je ein Molekül Aminoacetparaphenetidin, Koffein und Bromwasserstoffsäure in Wasser unter Erwärmen gelöst, und die Lösung im Vakuum bei möglichst niedriger Wärme zur Trockne gebracht wird. Dieser Verbindung soll die Formel $C_{18}H_{24}O_3N_6Br$ und der Schmelzpunkt 192° zukommen.

Die „Pharmazeutische Zeitung“[2]) und die „Pharmazeutische Praxis“[3]) geben an, daß Kephalidon der geschützte Name für bromwasserstoffsaures Aminoacetparaphenetidinkoffein ist (ohne Zusatz von Dimethylaminophenyldimethylpyrazolon), und teilen dafür das vorhin beschriebene Herstellungsverfahren mit, den Schmelzpunkt 192° und einige Eigenschaften, z. B. daß durch Alkalien aus der Lösung die Komponenten gefällt werden und daß Kohlensäure und andere Säuren ohne Einwirkung sind. Besonders interessant ist aber die Konstitutionsformel, die einmal den Druckfehler zeigt, durch den die obige Bruttoformel dem Gesetz der paaren Valenz widerspricht, dann aber weil daraus zu ersehen ist, daß die $NH_2$-Gruppe des Phenokolls mit einer CO-Gruppe des Koffeins unter Wasseraustritt reagiert haben soll!

Im Hinblick auf diese nicht gerade wahrscheinliche Reaktion und die verschiedenen Angaben über die Zusammensetzung wurde eine Untersuchung des Kephalidons vorgenommen, die folgendes Resultat hatte.

Durch Ausziehen mit kaltem Chloroform läßt sich Kephalidon in einen halogenhaltigen und einen halogenfreien Anteil zerlegen. Der halogenhaltige besteht aus bromwasserstoffsaurem Aminoacetparaphenetidin. Der halogenfreie Anteil läßt sich durch heißes Ligroin trennen in Dimethylaminophenyldimethylpyrazolon, das in Lösung geht, und in Koffein, das ungelöst zurückbleibt.

Mit diesem Befund stimmt auch die Deklaration der herstellenden Firma in der „Apotheker-Zeitung“[4]) überein, wonach Kephalidon ein Komplex aus Aminoacetparaphenetidin, Koffein und Bromwasserstoff in Verbindung mit Dimethylaminophenyldimethylpyrazolon ist, wenn man nur die Worte „Komplex“ und „Verbindung“ nicht in ihrem chemischen Sinne auffaßt und das bromwasserstoffsaure Kondensationsprodukt aus Phenokoll und Koffein vom angeblichen Schmelzpunkt 192° in das Reich der Fabel verweist.

---

## 11. Dr. Geists Hustentropfen.

Von F. Herrmann.

Die Untersuchung von 3 durch einen süddeutschen praktischen Arzt eingesandten Fläschchen Dr. Geists Hustentropfen von der Firma Zahn und Seeger in Stuttgart hat zu nachstehenden Ergebnissen geführt.

---

[1]) 1912, 341.
[2]) 1912, 918.
[3]) 1913, 50.
[4]) 1913, 167.

Jede Flasche enthielt ca. 16 ccm einer hellgelben, stark alkoholisch riechenden und schmeckenden Flüssigkeit von fast neutraler Reaktion, deren spezifisches Gewicht bei 15° C 0.9044 betrug. Beim Abdampfen und nachherigen Glühen von 10 ccm hinterblieben nur sehr geringe, kaum wägbare Spuren eines Rückstandes. Der Extraktgehalt betrug 0.08 %.

Zur Prüfung auf Alkaloide wurden 25 ccm mit wenig Weinsäure angesäuert, auf dem Wasserbade vom Alkohol befreit, der Rückstand mit Wasser aufgenommen und filtriert. Die erhaltene nur noch schwach gefärbte Flüssigkeit wurde mit Natronlauge alkalisch gemacht, wiederholt mit Äther ausgeschüttelt und letzterer nach Filtration verdunstet. Es verblieb nur ein geringer, etwas gelblich aussehender Rückstand, bei dessen Prüfung die Anwesenheit von Atropin und Emetin mit Sicherheit nicht festgestellt werden konnte. Die nach der Ausschüttelung mit Äther resultierende Flüssigkeit wurde mit Salzsäure angesäuert, dann mit Ammoniak alkalisch gemacht und viermal mit Essigäther ausgeschüttelt. Es hinterblieb ebenfalls ein Rückstand von schwach gelblicher Farbe, der auf Zusatz von einigen Tropfen Formalinschwefelsäure sich rotviolett färbte. Wurde der Rest des Rückstandes mit sehr verdünnter Salzsäure aufgenommen und filtriert, so trat auf Zusatz von wenig Eisenchlorid eine schwache, aber deutliche Blaufärbung ein. Beide Reaktionen, namentlich letztere, zeigen die Anwesenheit von Morphin an, das allerdings nur in sehr geringer Menge in den Tropfen enthalten ist.

Demnach bestehen Dr. Geists homöopathische Hustentropfen in der Hauptsache aus Spir. dilut., dem etwas Tr. Ipecacuanha und Tr. Belladonnae und wahrscheinlich sehr geringe Mengen Morphin zugesetzt sein dürften.

---

## 12. Über das Haarfärbemittel Nüancin.

Von F. Herrmann.

Die Untersuchung des seitens einer Behörde eingelieferten Haarfärbemittels „Nüancin“ hat zu nachstehenden Ergebnissen geführt:

Der Pappkarton enthielt neben Gebrauchsanweisung und Preisliste der Parfümerie Fabrik W. Seeger Berlin-Steglitz

I. eine halbweiße, kantige Flasche von ca. 100 ccm Inhalt, signiert „Lösung I“,

II. eine blaue, kantige Flasche von ca. 100 ccm Inhalt, signiert „Lösung II“,

III. ein kleines, zylindrisches Gläschen mit gelbgrünen, unregelmäßigen Stücken mit der Bezeichnung „Correcteur“,

IV. eine in einer Kapsel aus Ceresinpapier befindliche weiße Tablette mit der Bezeichnung „Dunkler“.

Ad I. Lösung I war wasserklar, geruchlos und von schwach saurer Reaktion. Auf Zusatz von Salzsäure trat der Geruch nach schwefliger Säure auf, und nach einiger Zeit trübte sich die Lösung. Beim Erwärmen trat obige Reaktion in verstärktem Maße unter gleichzeitiger Abscheidung von Schwefel ein. Wurden der Lösung einige Tropfen Eisenchloridlösung

zugefügt, so entstand eine dunkelviolette Färbung, die beim Umschütteln allmählich verschwand.

Die qualitative Untersuchung ergab nur die Anwesenheit von Natrium und unterschwefliger Säure.

Quantitativ wurden durch Titration mit Jodlösung in 100 ccm 2.83 g Natriumthiosulfat (unterschwefligsaures Natrium) gefunden.

II. Lösung II war ebenfalls wasserklar mit geringem, schwarzflockigem Bodensatz. Auf Zusatz von Salzsäure entstand ein rein weißer, käsiger Niederschlag, der sich leicht in Ammoniak löste.

Qualitativ wurden in der Lösung Silber und Salpetersäure nachgewiesen. Die gravimetrische Bestimmung ergab 2,55 g Silbernitrat in 100 ccm.

III. Die gelbgrünen Stücke in dem kleinen zylindrischen Gefäß rochen intensiv nach Schwefelwasserstoff; sie lösten sich leicht in Wasser zu einer gelbgrünen Flüssigkeit, die beim Erhitzen mit Essigsäure unter Abscheidung von Schwefel reichliche Mengen Schwefelwasserstoff entwickelte. In der vom Schwefel abfiltrierten Flüssigkeit konnte nur Kalium nachgewiesen werden.

Es liegt hier also lediglich Kalium sulfuratum (Schwefelleber) vor, ein Gemisch wechselnder Mengen von Kaliumtrisulfid, Kaliumthiosulfat und Kaliumsulfat.

IV. Die in der Kapsel von Ceresinpapier befindliche Tablette wurde fein zerrieben; das erhaltene Pulver schmeckte bitter und war auf dem Platinblech ohne Rückstand flüchtig. Der Schmelzpunkt lag zwischen 130—131°. Die wässerige Lösung wurde durch Eisenchloridlösung braunrot, durch Ferrosulfatlösung indigoblau gefärbt. Auf Zusatz von einigen Tropfen Silbernitratlösung erfolgte sofort eine Silberabscheidung. Die Reaktionen sowie der bei ca. 130° ermittelte Schmelzpunkt zeigen unzweideutig Pyrogallol an.

Danach besteht das Haarfärbemittel „Nüancin“ aus Natriumthiosulfatlösung, Silbernitratlösung, Schwefelleber und Pyrogallol.

Das Mittel ist demnach im Sinne des Gesetzes vom 5. Juli 1887 nicht zu beanstanden.

---

## 13. Über die Sommersprossensalbe „Uralla“.

Von F. Herrmann.

Die in einer weißen Porzellanbüchse befindliche Sommersprossensalbe „Uralla“ zeigte weißes Aussehen und saure Reaktion. Wurden einige Gramm der Salbe auf dem Wasserbade geschmolzen und hieraus der Fettbestandteil durch Petroläther ausgezogen, so hinterblieb ein fast weißes Pulver, das sich in Salpetersäure beim Erwärmen leicht löste. Auf Kupferblech verursachte die verdünnte Lösung die charakteristische Quecksilberabscheidung. Mit Natronlauge erwärmt schied das Pulver unter Entwicklung von Ammoniak gelbes Quecksilberoxyd ab: Beim Erhitzen verflüchtigte sich ein Teil, es traten gelbrote Dämpfe auf, und

es hinterblieb ein gelber Rückstand, der sich vollständig sowohl in Salzsäure als auch in Salpetersäure löste.

Bei der qualitativen Analyse wurden Quecksilber, Wismut, Ammoniak, Salpetersäure und Salzsäure ermittelt.

Die quantitative Bestimmung ergab in 10 g Salbe 1.2 g weißen Quecksilberpräzipitat, 1.3 g basisches Wismutnitrat.

Das Fett zeigte nach dem Abdunsten des Petroläthers krystallinisches Aussehen; Säure- und Verseifungszahl waren sehr klein; der Schmelzpunkt lag bei 42°.

Danach dürfte die Sommersprossensalbe „Uralla“ aus einem Gemisch von Ungt. Paraffini und annähernd gleichen Teilen weißen Quecksilberpräzipitats und basischen Wismutnitrats bestehen.

---

## 14. Über die Zusammensetzung eines Enthaarungsmittels.

Von F. Herrmann.

Die Untersuchung des von einem Privaten dem hiesigen Institut übergebenen Enthaarungsmittels hat zu nachstehenden Ergebnissen geführt.

Das in einer Pappschachtel ohne Bezeichnung befindliche Pulver war geruchlos, zeigt gelblichgraues Aussehen und alkalische Reaktion. Beim Übergießen mit Salzsäure brauste es stark auf unter Entwicklung von Kohlensäure und Schwefelwasserstoff. Auf dem Platinblech schwach erhitzt, schwärzte sich das Pulver; bei stärkerem Erhitzen bildeten sich brenzlich riechende Dämpfe, und zum Schluß hinterblieb eine Asche, die in der Hitze gelb, beim Erkalten fast weiß war. Unter dem Mikroskop ließ das Präparat zahlreiche kleine und große Stärkekörner erkennen, die mit überschüssigem Jod die charakteristische Blaufärbung zeigten.

Bei der qualitativen Analyse wurden gefunden: Zink, Calcium, Strontium, Schwefel, Kohlensäure, Schwefelsäure, in geringen Mengen Baryum und Kieselsäure.

Quantitativ wurden ca. 12% CaS ermittelt. Das Mittel besteht demnach in der Hauptsache aus Calciumoxyd, Calciumsulfid, Zinkoxyd, resp. Zinkkarbonat, dem als organisches Bindemittel Stärke zugesetzt ist.

---

## 15. Dr. med. Franks Nervennahrung.[1]

Von W. Lenz.

In der von ärztlicher Seite erhaltenen Probeschachtel waren ursprünglich drei Pastillen enthalten gewesen, doch konnte nur eine zur Untersuchung verwendet werden. Die ebene, kreisförmige Endfläche dieser Pastille besaß 2 cm Durchmesser, die Höhe betrug 3.5 mm, das Gewicht 1.32 g. Die Farbe der Pastille war bräunlichgelb, ihr Geruch anisartig, der Ge-

[1]) Vgl. Apotheker-Zeitung, 1912, Nr. 102.

schmack süßlich. Ein Gemisch aus gleichen Gewichtsteilen Alkohol und Äther entzog der Pastille 0.2912 g = 22 % eines gelblichen, fettartigen Stoffes, der nach der Zerstörung mit Soda und Salpeter 0.0086 g Magnesiumpyrophosphat = 0.005484 g Phosphorsäure = 0.002494 g Phosphor bestimmen ließ. Nimmt man für Eierlecithin 3.94 % Phosphor an, so entspricht die Bestimmung 0.06078 g Lecithin in der Pastille.

Aus dem in dem Ätheralkohol unlöslichen Rückstande der Pastille wurden mit verdünntem Weingeist noch 0.6634 g Trockenstoff ausgezogen, die beim Lösen zu 15 ccm 0.0754 g in Wasser Unlösliches hinterließen, das mit Millons Reagens sich rot färbte. Die wässerige Lösung enthielt danach 0.5880 g gelösten Trockenstoff; sie war eiweißhaltig, zeigte eine Dichte von 1.0125 $\frac{15^0}{15^0}$ und drehte nach dem Klären mit trockenem Tonerdehydrat im 1 dm langen Rohre bei 22° C die Ebene des polarisierten Lichtes, $\alpha = +1.20^0$, woraus sich $[\alpha]_D = +30.57^0$ berechnet. Die Wasserlösung reduzierte alkalische Kupferlösung nur sehr schwach, aber stark nach dem Invertieren. Barfoeds Reagens wurde nicht reduziert.

Die Pastillen bestehen danach im wesentlichen aus einer Mischung von Eigelbstoffen mit Zucker. Sie werden vom „Chemisch-Pharmazeutischen Laboratorium, G. m. b. H., Wiesbaden“ dargestellt.

# II. Organisch-Chemische Arbeiten.



# A. Arbeiten phytochemischen Inhalts.

## 16. Über die Phenoläther der Fruchtschalen von Fagara xanthoxyloides Lam., Bergapten und Xanthotoxin.[1])

Von H. Thoms und E. Baetcke.

Das Bergapten ist ein Phenoläther, welcher zuerst im Bergamottöl von Mulder[2]) im Jahre 1839 aufgefunden wurde. In demselben Jahre hat Ohme[3]) eine Arbeit über das Bergamottöl veröffentlicht, in welcher er zwei Analysen des Bergaptens mitteilt, auf Grund deren er für das Bergapten die Formel $C_{10}H_6O_3 + 2H_2O$ aufstellt.

Erst vierzig Jahre später ist wieder über das Bergapten gearbeitet worden, und zwar von Franke[4]), dessen Untersuchungen jedoch zu keinem besonderen Ergebnis geführt haben; auf Grund seiner Arbeiten gab er dem Bergapten die Formel $C_{17}H_{16}O_5$. Wie sich aber aus den Arbeiten von Pomeranz[5]) ergab, war diese Formel unrichtig, während die von Mulder und Ohme für das Bergapten gefundenen Werte mit denjenigen von Pomeranz übereinstimmten. Pomeranz stellte für das Bergapten unter Berücksichtigung der neuen Atomgewichtszahlen die Formel $C_{12}H_8O_4$ auf und stützte diese durch die Analysen einer größeren Reihe von Bergaptenderivaten.

Aus den Jahren 1891 und 1893 liegen umfassendere Arbeiten von Pomeranz über das Bergapten vor.[6]) Er gewann ein Bromderivat, welches der Formel $C_{12}H_7O_4Br_3$ entspricht, ein Nitrobergapten von der Zusammensetzung $C_{12}H_7O_4(NO_2)$, eine Nitrobergaptensäure:

$$C_{11}H_8O_3 . (NO_2) . COOH,$$

eine Methylbergaptensäure: $C_{11}H_8O_3CH_3.(COOH)$, eine Aethylbergaptensäure: $C_{11}H_8O_3C_2H_5.(COOH)$, einen Methylbergaptensäure-methylester von der Formel

$$C_{11}H_8O_3CH_3 . COOCH_3$$

und eine Methylhydrobergaptensäure von der Formel

$$C_{11}H_{10}O_3CH_3 . (COOH).$$

---

[1]) Vgl. auch Ber. d. D. chem. Ges., 35, 3705 [1912].
[2]) Ann. 31, S. 70 (1839).
[3]) Ann. 31, S. 321 (1839).
[4]) Dissertation Erlangen (1880).
[5]) Monatsberichte, 12, 379 (1891) und 14, 28 (1893).
[6]) Monatsberichte, 12, 379 und 14, 28.

**Ferner prüfte er das Bergapten auf sein Verhalten beim Schmelzen mit Kaliumhydroxyd. Hierbei erhielt er Phloroglucin. Auf Grund dieser Arbeiten kam er zu der Auffassung, daß in dem Bergapten ein Cumarin-Cumaron-Derivat vorliege, für welches die folgenden drei Konstitutionsformeln eine Diskussion zulassen:**

```
1        OCH3                      2       OCH3
    CH /\ CH=CH                           /\ CH=CH
   //  |  |    |                          |  |    |
  CH-O |  |O---CO                        O|  |O---CO
        \/                               / \/
                                      CH=CH

              3      OCH3
                     /\ CH
                    |  | \\
              CO--O |  |O-CH
                \    \/
                 CH=CH
```

**Eine Entscheidung, welche dieser Formeln als die richtige anzusehen ist, hat Pomeranz nicht erbracht. In dem unlängst erschienenen „Handbuch der Pharmakognosie" (S. 872) gibt A. Tschirch dem Bergapten die Formulierung 2; er bringt aber keine Beweise dafür, sondern hat aus den Pomeranzschen Formulierungen anscheinend eine ausgewählt, und zwar eine falsche, wie diese Abhandlung beweist.**

**Neuerdings hat nun der eine von uns (Th.) das Bergapten auch in den Fruchtschalen von Fagara xanthoxyloides Lam. aufgefunden[1]), in welcher schon vorher von Thoms und Priess[2]) die Anwesenheit eines anderen Phenoläthers, nämlich des Xanthotoxins, festgestellt worden war. Das Xanthotoxin erwies sich als isomer dem Bergapten. Die Konstitutionsformel des Xanthotoxins ist von Thoms ermittelt und durch das folgende Bild gekennzeichnet worden:**

```
              OCH3
          O  /\ O---CO
            / |  |   |
           /  |  |   |
   CH=CH    CH \/ CH=CH
```

**Wir haben nun versucht, auch die Konstitutionsformel für das Bergapten festzulegen und konnten diese Arbeit zu einem glücklichen Ende führen.**

**Für die Konstitutionserschließung des Bergaptens kamen die folgenden Wege in Betracht:**

**Wenn es gelang, von dem Nitrobergapten ausgehend, ein Aminoprodukt zu bilden, in diesem die Aminogruppe durch eine Hydroxylgruppe zu ersetzen, und schließlich das Wasserstoffatom dieser Hydroxylgruppe zu methylieren, so ließen sich nach der darauffolgenden Auf-**

---

[1]) Ber. d. D. Chem. Ges. 44, 3325 (1911) und diese Arbeiten Bd. IX, S. 50.

[2]) Ber. d. D. Pharm. Ges. 21, 227 (1911).

spaltung des Cumarinringes vielleicht die Erfahrungen nutzbar machen, die Thoms bei der Einwirkung von Salpetersäure auf verschiedene Phenoläther gewonnen hat.

Vielleicht war es auch möglich, durch direkte Oxydation eines bisher nicht dargestellten Aminobergaptens zu einem Chinon zu gelangen, das einen Aufschluß über die Anordnung der Gruppen im Molekül des Bergaptens zuließ. Dieser letztere Weg wurde als der aussichtsvollere beschritten und führte zu dem erhofften Ziel.

Als Ausgangsmaterial verwendeten wir Bergapten, das die Fabrik ätherischer Öle von Schimmel & Co. in Miltitz in dankenswerter Weise zur Verfügung gestellt hatte. Dieses Bergapten zeigte die gleichen Eigenschaften, über welche Pomeranz[1]) berichtet hat.

So leicht nun die Darstellung des Nitroproduktes des Bergaptens gelang (sei es nach dem Verfahren, welches für das Xanthotoxin[2]) angegeben ist, sei es nach der von Pomeranz veröffentlichten Vorschrift[3]), so schwierig gestaltet sich die Überführung des Nitroproduktes in das Aminoprodukt.

Es mußte bei der Auswahl und Anwendungsart der Reduktionsmittel besonders darauf Rücksicht genommen werden, daß weitergehende Änderungen und Spaltungen in den substituierten Gruppen des Benzolringes nicht eintraten.

Nach mehreren ergebnislos verlaufenen Vorversuchen erwies sich die Zinn-Salzsäure-Reduktion am geeignetsten.

Zur näheren Identifizierung des Amins stellten wir noch das Acetylprodukt dar, $C_{12}H_7O_4.NH.COCH_3$. Schmp. 208°.

Um vom Amin zum Chinon zu gelangen, erwies sich nach mannigfach abgeänderten Vorversuchen schließlich der von Nietzki[4]) zur Herstellung von Chinonen befolgte Weg zur Gewinnung eines Chinons brauchbar. Das in schönen goldgelben Kristallblättern erhaltene Chinon schmilzt bei 248—250° unter vollständiger Zersetzung und erwies sich als stickstofffrei. Der Stoff zeigte beim Erwärmen auf dem Wasserbade einen eigentümlichen Geruch, wie er für viele Chinone bekannt ist. Auch läßt sich der Stoff unzersetzt sublimieren.

Eine Methoxylbestimmung verlief ergebnislos; also ist die Methoxylgruppe durch die Oxydation abgesprengt. Die Elementaranalyse des Stoffes ergab, daß für ihn die empirische Formel $C_{11}H_4O_5$ in Betracht kommt.

Aus dem Aminobergapten mußte hiernach die Aminogruppe sowie die Methoxylgruppe abgespalten und an Stelle derselben je ein Sauerstoffatom eingetreten sein:

$$C_{11}H_4O_3(NH_2)(OCH_3) \longrightarrow C_{11}H_4O_3\left\langle\begin{matrix}O\\ \vdots\\ O\end{matrix}\right.$$

Da die Eliminierung solcher Gruppen unter Eintritt von Sauerstoff in der Regel in *para*-Stellung des Benzolkernes erfolgt, so kann mit

[1]) Monatsber. 12, 379 und 14, 28.
[2]) Thoms, Ber. d. D. Chem. Ges., 44, 3327 u. Arb. a. d. Pharm. Inst., Bd. IX.
[3]) Monatsber., 14, 28.
[4]) Nietzki, Ber. d. D. Chem. Ges., 19, 1467 [1886].

großer Wahrscheinlichkeit hieraus der Schluß gezogen werden, daß das Bergapten, da es ein Phlorogiucinderivat ist, die Substituenten im Sinne der Formel

```
          OCH3
         /\
     CH/   \CH:CH
    //          |
  CH.O—\    /O—CO
        \/
```

trägt.

Über das Nitro- und Aminoderivat ist die Bildung des Chinons dann in der durch die nachstehend skizzierten Formeln charakterisierten Weise erfolgt:

```
      OCH3                 OCH3                 O
       .                    .                   ..
      /\                   /\                   /\
 CH. /  \.CH:CH      CH. /  \.CH:CH      CH. /  \.CH:CH
//  |    |    |  —→ //  |    |    |  —→ //  |    |    |
CH.O.\  /.O—CO      CH.O.\  /.O—CO      CH.O.\  /.O—CO
      \/                   \/                   \/
       .                    .                   ..
      NO2                  NH2                  O
```

Waren diese Schlußfolgerungen zutreffend, so mußte bei der Überführung des von Thoms dargestellten und in seiner Konstitution aufgeschlossenen Xanthotoxins bzw. Nitroxanthotoxins in das bisher noch unbekannte Aminoxanthotoxin durch Oxydation des letzteren das gleiche Chinon gebildet werden, wie aus dem Bergapten.

Die folgenden Bilder erläutern diesen Gedankengang:

```
          OCH3                          OCH3
           .                             .
          /\                            /\
      O. /  \.O—CO                  O. /  \.O—CO
     /  |    |   |      ———→       /  |    |   |
CH:CH.\    /.CH:CH            CH:CH.\    /.CH:CH
       \/                             \/
                                       .
                                      NH2
    Xanthotoxin.                 Aminoxanthotoxin.

                 O                         O
                 ..                        ..
                 /\                        /\
            O. /  \.O—CO          CH:HC. /  \.CH:CH
———→       /  |    |   |    bzw.       \ |    |    |
      CH:CH.\    /.CH:CH                O.\  /.O—CO
             \/                             \/
             ..                             ..
             O                              O
          Chinon.
```

Dies war auch tatsächlich der Fall, wie die entsprechenden Versuche bewiesen.

Aus dem reinen Nitro-xanthotoxin stellten wir nach dem beim Bergapten eingeschlagenen Verfahren zunächst das Amin dar durch Re-

duktion mit Zinn und Salzsäure und darauffolgendes Ausfällen mit Natronlauge. Wir erhielten so einen hellgelben Stoff, welcher dieselbe Kristallform wie das Amino-bergapten zeigte, dessen Schmelzpunkt dagegen bei 236° lag (Amino-bergapten 198°).

Bei der Oxydation des Amino-xanthotoxins machten wir die Beobachtung, daß dieses Produkt sich weniger leicht in verdünnter Schwefelsäure löst als das Amino-bergapten. Das beim Amino-bergapten benutzte Oxydationsverfahren erwies sich auch bei dem Amino-xanthotoxin brauchbar. Unter ähnlichen Erscheinungen wie dort erhielten wir ein goldgelb gefärbtes Produkt, dessen Schmelzpunkt mit dem aus dem Bergapten erhaltenen Chinon übereinstimmte (248—250°). Ein Gemisch der beiden Chinone zeigte keine Schmelzpunktsdepression. Auch die Analyse des Chinons aus dem Xanthotoxin ergab die gleichen Werte, die wir für das Chinon aus Bergapten erhalten hatten.

Da uns eine größere Menge des sehr kostbaren Chinons, teils aus dem Bergapten, teils aus dem Xanthotoxin erhalten, vorlag, konnten wir noch an die Darstellung einiger Derivate des Chinons, z. B. des Hydrochinons, herantreten, das durch geeignete Oxydation das Chinon zurücklieferte.

Durch die vorstehend beschriebenen Versuche glauben wir die Konstitution des Bergaptens einwandfrei aufgeklärt zu haben.

Es ist hiernach als ein Cumarin-Cumaron-Derivat zu bezeichnen, dessen Konstitution sich durch das Bild

```
            OCH3
             .
            / \
   CH .   /     \ . CH : CH
  //      |     |        |
 CH . O . \     / . O — CO
            \ /
```

charakterisieren läßt.

Damit ist aber auch die Konstitution der von Pomeranz bzw. von uns erhaltenen übrigen Derivate des Bergaptens festgestellt:

Nitrobergapten

```
          OCH3
          / \
     CH /     \ CH = CH
    //  |     |      |
  CH—O  \     / O —— CO
          \ /
          NO2
```

Nitrobergaptensäure

```
          OCH3
          / \
     CH /     \ CH = CH—COOH
    //  |     |
  CH—O  \     / OH
          \ /
          NO2
```

**Methylbergaptensäure**

$OCH_3$
CH CH=CH—COOH
CH—O $OCH_3$

**Methylbergaptensäuremethylester**

$OCH_3$
CH $CH=CH-COOCH_3$
CH—O $OCH_3$

**Aminobergapten**

$OCH_3$
CH CH=CH
CH—O O——CO
$NH_2$

**Acetylaminobergapten**

$OCH_3$
CH CH=CH
CH—O O——CO
$NH . COCH_3$

**Chinon**

O
CH CH=CH
CH—O O——CO
O

**Hydrochinon**

OH
CH CH=CH
CH—O O——CO
OH

**Diacetylhydrochinon**

$OCOCH_3$
CH CH=CH
CH—O O——CO
$OCOCH_3$

Diphenylurethan

```
C6H5 C6H5
   \  /
    N
    .
    CO
    .
    O
 CH/ \CH=CH
//  |  |   |
CH-O\ /O---CO
     O
     .
     CO
     .
     N
    / \
C6H5   C6H5
```

**Experimenteller Teil.**

**Darstellung des Aminobergaptens.**

In einem Rundkolben erwärmten wir je 5.0 g Nitrobergapten, mit 250.0 g 25%iger Salzsäure fein angerieben, mit je 5.0 g granuliertem Zinn auf dem Wasserbade. In die Flüssigkeit hatten wir einen Rührer eingesenkt, der an eine Turbine angeschlossen war, damit die Flüssigkeit dauernd in Bewegung gehalten wurde. Es hatte sich nämlich bei den ersten Versuchen durch die Wasserstoffentwicklung ein dicker Schaum gebildet, der sich dann zu harzigen Klumpen zusammenballte und dadurch für die Gewinnung des Amins verloren ging. Nach etwa dreiviertelstündigem Erhitzen war das Nitrobergapten bis auf ganz geringe Anteile gelöst. Die abgekühlte klare Flüssigkeit wurde in kleinen Anteilen von je 30 ccm unter Eiskühlung nach und nach mit 15%iger Natronlauge bis zur beginnenden Auflösung des entstandenen Zinnniederschlags versetzt, nachdem vorher etwa die doppelte Menge Chloroform hinzugefügt war, um das durch die Natronlauge freigemachte Amin sofort zu lösen. Wir extrahierten dann die Flüssigkeit im Scheidetrichter noch vollkommen mit Chloroform. Beim Abdampfen der Chloroformlösung auf dem Wasserbade erhielten wir das hell gelbgrün gefärbte Amin, das aus Alkohol oder Toluol umkristallisiert wurde. Schmp. 198°.

0.1009 g Sbst.: 0.2301 g $CO_2$, 0.0374 g $H_2O$. — 0.1179 g Sbst.: 6.2 ccm N (14.5°, 764.9 mm).

$C_{12}H_7O_4 . NH_2$. Ber. C 62.33, H 3.90, N 6.065.
Gef. „ 62.20, „ 4.15. „ 6.285.

Methoxylbestimmung nach der Herzig-Zeiselschen Methode[1]) unter Hinzufügung von Essigsäureanhydrid:

[1]) Herzig, Monatshefte für Chemie, 9, 544 (1888).

0.1536 g Sbst.: 0.1420 g AgJ.

Ber. $OCH_3$ 13.42. Gef. $OCH_3$ 12.22.

Acetylaminobergapten. 0.5 g des reinen Amins versetzten wir mit etwa 7.5 ccm Essigsäureanhydrid und 0.5 g geschmolzenem Natriumazetat, ließen unter häufigem Umschütteln das Essigsäureanhydrid zwei Tage lang auf das Amin einwirken und erwärmten dann noch etwa eine halbe Stunde mit ganz kleiner Flamme. Beim Eingießen der Flüssigkeit in etwa 200 ccm Eiswasser wurde die anfänglich weiche, harzige Ausscheidung nach einiger Zeit beim Reiben mit einem Glasstabe fest. Sie wurde abgesaugt, getrocknet und mehrmals aus Alkohol umkristallisiert. Schmp. 208°.

0.0892 g Sbst.: 0.2002 g $CO_2$, 0.0352 g $H_2O$. — 0.1208 g Sbst.: 5.05 ccm N (15°, 762 mm).

$C_{12}H_7O_4.NH.COCH_3$. Ber. C 61.54, H 4.06, N 5.128.

Gef. „ 61.22, „ 4.41, „ 4.90.

### Darstellung des Chinons aus dem Amino-bergapten (nach Nietzki[1]).

Je 0.7 g reines Aminobergapten wurden mit 50 ccm 20%iger Schwefelsäure unter Erwärmen gelöst, mit 20 ccm Wasser versetzt und zu der durch eine Kältemischung stark abgekühlten Lösung tropfenweise eine Lösung von 0.7 g Natriumdichromat in 2.8 ccm Wasser unter kräftigem Umschütteln hinzugegeben. Nach einiger Zeit zeigte sich an der Oberfläche der Flüssigkeit eine goldgelbe, allmählich sich vermehrende Ausscheidung. Nach 24 Stunden setzten wir nochmals eine Lösung von 1.4 g Natriumdichromat in 5.2 ccm Wasser, ebenfalls unter starker Kühlung, tropfenweise hinzu und ließen unter häufigem, kräftigem Umschütteln abermals weitere 24 Stunden stehen. Dannach saugten wir die gelbe Ausscheidung ab und trockneten. Die Flüssigkeit wurde mit Chloroform vollkommen extrahiert. Den Chloroform-Rückstand kristallisierten wir mit der Ausscheidung zusammen aus Toluol um. Aus der dunkelgelb gefärbten Lösung schieden sich nach längerem Stehen blättrige Kristalle von goldgelber Farbe aus. Sie waren methoxyl- und stickstofffrei. Schmp. 248—250°.

0.1345 g Sbst.: 0.3010 g $CO_2$, 0.0222 g $H_2O$.

$C_{11}H_4O_5$. Ber. C 61.11, H 1.851.

Gef. „ 61.04, „ 1.85.

### Darstellung des Aminoxanthotoxins.

Die Darstellung desselben geschah analog der des Aminobergaptens. Wir erhielten einen gelben, in feinen Nadeln kristallisierenden Stoff, welcher aus Alkohol umkristallisiert wurde. Schmp. 236°.

0.0998 g Sbst.: 0.2277 g $CO_2$, 0.0362 g $H_2O$. — 0.1006 g Sbst.: 5.2 ccm N (14.5°, 753.6 mm).

$C_{12}H_7O_4.NH_2$. Ber. C 62.33, H 3.90, N 6.065.

Gef. „ 62.22, „ 4.06, „ 6.086.

---

[1]) Nietzki, Ber. d. D. Chem. Ges. **19**, 1467 (1886).

Acetylaminoxanthotoxin. Die Bildung des Acetylproduktes ging zum Unterschiede vom Acetylaminobergapten ohne künstliche Erwärmung vor sich. Wir erhielten ein von vornherein bedeutend reineres Produkt, als bei der Darstellung des Acetylaminobergaptens. Nach dem zweiten Umkristallisieren aus Alkohol lag der Schmelzpunkt konstant bei 246—247°.

0.1048 g Sbst.: 4.6 ccm N (15.5°, 757 mm).

$C_{12}H_7O_4.NH.CO.CH_3$. Ber. N 5.128. Gef. N 5.1.

Darstellung des Chinons aus dem Aminoxanthotoxin.

Zur Darstellung des Chinons bedurften wir etwas mehr Schwefelsäure und Wasser, um das gebildete schwefelsaure Aminoxanthotoxin bei der starken Abkühlung in Lösung zu halten. Und zwar waren hierzu auf je 0.5 g Amin 50 ccm 20%iger Schwefelsäure und 20 ccm Wasser notwendig, während bei dem Aminobergapten dieselbe Menge Flüssigkeit für 0.7 g Substanz genügte. Sonst ging die Oxydation unter genau denselben Erscheinungen vor sich. Wir erhielten ein Produkt, welches denselben Schmelzpunkt (248—250°) und dieselben Eigenschaften zeigte, wie das aus dem Bergapten gewonnene Chinon.

0.1019 g Sbst.: 0.2275 g $CO_2$, 0.0171 g $H_2O$.

$C_{11}H_4O_5$. Ber. C 61.11, H 1.851.
Gef. „ 60.89, „ 1.88.

Darstellung des Hydrochinons, $C_{11}H_4O_3(OH)_2$.

Beim vorsichtigen Kochen des Chinons mit einer wässerigen, gesättigten Lösung von schwefliger Säure löste sich die Substanz vollkommen auf. Beim Abkühlen kristallisierte ein hellgrüner Stoff in schön ausgebildeten, langen Nadeln heraus.

Wir analysierten zunächst dieses Produkt, nachdem es einige Tage im Schwefelsäureexsiccator getrocknet war, und erhielten bei der Verbrennung Werte, welche auf das Hydrochinon mit zwei Molekülen Kristallwasser annähernd stimmten.

0.1192 g Sbst.: 0.2292 g $CO_2$, 0.0450 g $H_2O$.

$C_{11}H_6O_5 + 2\ H_2O$. Ber. C 51.96, H 3.93.
Gef. „ 52.44, „ 4.22.

Das Kristallwasser ließ sich durch sechsstündiges Erhitzen im Trockenschrank bei 110° annähernd quantitativ abscheiden.

0.0998 g Sbst.: 0.2190 g $CO_2$, 0.0273 g $H_2O$.

$C_{11}H_6O_5$. Ber. C 60.55, H 2.752.
Gef. „ 59.85, „ 3.06.

Der Schmelzpunkt des wasserfreien Hydrochinons ist unscharf. Bei 195° fängt das Hydrochinon bereits an, sich zu zersetzen; bei 210° etwa beginnt der Stoff zu schmelzen und ist dann schließlich bei 246° unter Gasentwicklung und Schwärzung vollkommen geschmolzen.

Darstellung des Diacetyl-Derivates.

Je 0.1 g Hydrochinon wurde mit je 0.1 g geschmolzenem Natriumacetat und je 2.0 g Essigsäureanhydrid 24 Stunden lang unter häufigem

**Zusammenstellung der Zusammensetzung und der Eigenschaften des Bergaptens und des Xanthotoxins und ihrer Derivate.**

| | Formel | Molekulargewicht | Bergapten Schmelzpunkt | % C | % H | % N | Xanthotoxin Schmelzpunkt | % C | % H | % N | Bemerkungen |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Bergapten / Xanthotoxin | $C_{12}H_8O_4$ | 216 | 189° | Ber. 66.66 | 3.7 | | 145°—146° | Ber. 66.66 | 3.7 | | |
| Nitroprodukt | $C_{12}H_7O_4.NO_2$ | 261,06 | 256° Bei 230° beginnende Bräunung | | | | 233° | | | | |
| Amin | $C_{12}H_7O_4NH_2$ | 231.0 | 198° | Ber. 62.33<br>Gef. 62.20 | 3.90<br>4.146 | 6.065<br>6.285 | 236° | Ber. 62.33<br>Gef. 62.22 | 3.90<br>4.059 | 6.065<br>6.086 | Methoxylbestimmung im Aminobergapten Ber. 13.42% $OCH_3$ Gef. 12.22% $OCH_3$ |
| Acetylamin | $C_{12}H_7O_4.NH.COCH_3$ | 273 | 208° | Ber. 61.54<br>Gef. 61.22 | 4.06<br>4.41 | 5.128<br>4.968 | 246°—247° | Ber. 61.54 | 4.06 | 5.128<br>5.173 | |
| Chinon | $C_{11}H_4O_5$ | 216 | 248°—250° v. 210° an Schwärzung | Ber. 61.11<br>Gef. 61.04 | 1.851<br>1.846 | | 248°—250° v. 210° an Schwärzung | Ber. 61.11<br>Gef. 60.89 | 1.851<br>1.878 | | Mischschmelzpunkt unverändert |
| Hydrochinon | $C_{11}H_6O_5$ | 218 | | Berech. m 2 Mol. $H_2O$<br>51.96<br>Gef. 52.44 | <br>3.93<br>4.22 | | Berechnet für getrocknete Substanz | <br>60.55<br>Gef. 59.85 | <br>2.752<br>3.06 | | Hydrochinon beginnt bei 195° sich zu zersetzen, fängt bei 210° an zu schmelzen und ist bei 246° vollkommen geschmolzen. |
| Diacetylhydrochinon | $C_{11}H_4O_5.(COCH_3)_2$ | 302.08 | 208°—209° | Ber. 59.587<br>Gef. 59.407 | 3.335<br>3.429 | | | | | | |
| Diphenylurethan | $C_{37}H_{24}N_2O_7$ | 608.20 | 229°—230° | Ber.<br>Gef. | | 4.607<br>4.874 | | | | | |

Umschütteln stehen gelassen, dann noch 2 Stunden am Rückflußkühler gekocht. Beim Eingießen der jetzt klaren Lösung in Wasser schied sich nach einiger Zeit ein grauweißes Pulver aus. Es wurde abgesaugt, getrocknet und aus Essigester umkristallisiert, wobei es in schön ausgebildeten klinorhombischen Kristallen herauskam. Schmp. 208—209°.

0.1279 g Sbst.: 0.2786 g $CO_2$, 0.0392 g $H_2O$.

$C_{11}H_4O_5(CO.CH_3)_2$. Ber. C 59.587, H 3.335.
Gef. „ 59.407, „ 3.429.

**Darstellung des Diphenyl-urethan-Derivates.**

0.1 g Hydrochinon wurde mit 0.3 g Diphenylharnstoffchlorid und 20 Tropfen Pyridin etwa 40 Minuten lang im lebhaft siedenden Wasserbad in einem kleinen, mit Steigrohr versehenen Kölbchen erhitzt. Danach wurde das dunkelrot gefärbte Reaktionsgemisch in ein Becherglas mit etwa 100 ccm kaltem Wasser eingegossen. Das Produkt schied sich als eine rote, anfangs harzige Masse an der Wandung des Glases ab. Das Wasser wurde abgegossen und der Rückstand erst mit Ligroin, hernach mit Alkohol ausgezogen, wobei der rote Farbstoff in Lösung ging und ein hellgraues Pulver zurückblieb, welches sich sehr gut aus Toluol umkristallisieren ließ. Schmp. 229—230°.

0.0512 g Sbst.: 2.1 ccm N (14°, 759.3 mm).

$C_{37}H_{24}N_2O_7 = C_{11}H_4O_3\,[O.CO.N(C_6H_5)_2]_2$. Ber. N 4.6. Gef. N 4.8.

---

## 17. Über Mentholgewinnung in Deutschland und in den deutschen Kolonien.

Mitteilung III.[1])

Von H. Thoms.

Mit 1 Figur.

Die Kulturen von Mentha canadensis var. piperascens Briq. = Mentha arvensis var. piperascens Christy, über welche wiederholt berichtet worden ist, wurden auch im Sommer 1912 fortgesetzt. In der Nähe des Institutes auf Dahlemer Flur war ein halber Morgen Land gemietet worden, um ihn mit der japanischen Minze bestellen zu können. In Deutschland hatte die Kolonialschule in Witzenhausen die Kultur der japanischen Minze aufgenommen und verpflichtete sich, die ersten Ernten dem Verfasser dieser Mitteilung, welcher die Mentha-Setzlinge geliefert hatte, zwecks Prüfung und Bewertung zur Verfügung zu stellen. Auch trafen von dem Gouvernementsbotaniker Dinter in Okahandja, welcher, wie ebenfalls früher berichtet, in Deutsch-Südwest-Afrika auf meine Veranlassung Kulturen mit der japanischen Minze angelegt hatte, die ersten größeren Sendungen zur Bewertung ein. Die in Südwest-Afrika geernteten Mengen Minze waren bereits so bedeutend, daß größere Posten trockenen Krautes nicht nur dem Pharmazeutischen Institut, sondern auch der Firma C. F.

---

[1]) Vgl. diese Arbeiten, Bd. VIII. S. 94 und Bd. IX, S. 47.

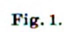


Fig. 1.

Mentha canadensis var. piperascens Briquet.

Boehringer & Söhne in Mannheim-Waldhof und der Firma Schimmel & Co. in Miltitz bei Leipzig zur Prüfung übergeben werden konnten.

Besonders die Untersuchung der in Südwest-Afrika angebauten japanischen Minze bzw. des daraus durch Destillation gewonnenen Öles lieferte so ermutigende Resultate, daß der Herr Staatssekretär des Reichs-Kolonialamtes für die Frage des Anbaues dieser Minzenart in der deutschen Kolonie Südwest sich zu interessieren begann und eine genaue Kalkulation über die Einstellung des Öles und des daraus leicht gewinnbaren Menthols von dem Verfasser dieser Mitteilung einforderte, welcher außerdem beauftragt wurde, Vorschläge zur Aufstellung geeigneter Destillierapparate in unseren Kolonien für die Gewinnung des ätherischen Öles an Ort und Stelle dem Kolonialamt zu unterbreiten. Das ist geschehen, und es steht zu hoffen, daß die günstigen Berichte für die Kolonialverwaltung Veranlassung bieten werden, die Aufnahme der Kulturen der japanischen Minze in Deutsch-Südwest-Afrika mit Interesse und Nachdruck zu fördern, damit dieser Kolonie eine neue und nicht unerhebliche Einnahmequelle erschlossen werde.

Nachfolgende Zusammenstellungen geben ein Bild von dem Ergebnis der Kulturen des Jahres 1912 und von der Beschaffenheit des durch Destillation gewonnenen Öles.

## I. Dahlemer Kultur des Sommers 1912.

Die Setzlinge wurden Ende April 1912 auf einem Lehmboden Dahlems ausgepflanzt; die jungen Pflänzchen entwickelten sich anfangs sehr gut, litten aber dann unter der Dürre des Frühjahres 1912 und mußten oft und reichlich künstlich bewässert werden. Der erste Schnitt der vor der Blüte befindlichen Pflanzen erfolgte am 17. Juli 1912.

Aus 15.8 kg lufttrockenem Kraut wurden 117 g ätherisches Öl, das sind 0.74%, gewonnen.

Ein zweiter Schnitt der Minze wurde am 10. August 1912 bewirkt. 19.7 kg lufttrockenes Kraut lieferten 123 g ätherisches Öl, das sind 0.624%.

Herr Mag.-pharm. Dahlin aus Helsingfors stellte die Konstanten für diese beiden Öle fest. In der nachfolgenden Tabelle sind in der Rubrik I die Konstanten für das Öl des ersten Schnittes der Minze, in

| | I<br>Öl aus Kraut vom ersten Schnitt am 17. Juli 1912 | II<br>Öl aus Kraut vom zweiten Schnitt am 10. August 1912 | III<br>Öl aus Kraut von eigener Kultur im Sommer 1911 |
|---|---|---|---|
| Spezifisches Gewicht | 0.8987 bei 18° C | 0.9030 bei 16° C | 0.8954 bei 22° |
| Erstarrungspunkt | +13.5° | +14.75° | +14.5° |
| Optische Drehung | $\alpha_D$ 20° = —35.22° | $\alpha_D$ 20° = —35.29 | $\alpha_D$ 25.5° = —34.75 |
| Säurezahl | 2.66 | 2.73 | 4.01 |
| Esterzahl | 12.96 | 13.801 | 12.744 |
| Verseifungszahl des acetylierten Öles | 283.82 | 280.12 | 283.25 |
| Gebundenes Menthol | 3.78% | 3.562% | 3.546% |
| Freies Menthol | 75.20% | 75.65% | 75.271% |
| Gesamt-Menthol | 78.98% | 79.21% | 78.817% |

der Rubrik II diejenigen für das Öl des zweiten Schnittes und in Rubrik III die Konstanten eines Öles angegeben, welches aus einer im Jahre 1911 in Dahlem auf einem anderen Felde kultivierten Mentha canadensis var. piperascens gewonnen war.

II. Öl der Kultur in Witzenhausen vom Sommer 1912.

Es wurden dem Institut am 20. August 1912 von der Kolonialschule in Witzenhausen 4.1 kg frisches Kraut der dort aus Dahlemer Setzlingen kultivierten Mentha canadensis var. piperascens Briq. zur Prüfung übersandt. Beim Trocknen des Krautes an der Luft verblieben 950 g Rückstand, welcher bei der Destillation mit Wasserdämpfen 8.7 g ätherisches Öl lieferte. Seine Konstanten sind die folgenden:

| | |
|---|---|
| Spezifisches Gewicht | 0.9042 bei 15.5° |
| Erstarrungspunkt | + 14.5° |
| Optische Drehung | $\alpha_D^{20^\circ} = -35.295$ |
| Säurezahl | 3.32 |
| Esterzahl | 15.15 |
| Verseifungszahl des acetylierten Öles | 291.61 |
| Gebundenes Menthol | 6.99% |
| Freies Menthol | 74.16% |
| Gesamt-Menthol | 81.15% |

Bemerkenswert ist bei diesem Öl die hohe Esterzahl und der hohe Prozentsatz an gebundenem Menthol. Auch der Gesamt-Menthol-Gehalt ist ein höherer als derjenige des Öles aus den Dahlemer Kulturen.

III. Öl der Kultur in Okahandja in Deutsch-Südwest-Afrika.

Schon die erste kleine Sendung der von Herrn Gouvernementsbotaniker Dinter in Okahandja kultivierten japanischen Minze lieferte ein ätherisches Öl, das dem japanischen sogar überlegen war. Es enthielt, worüber früher berichtet, nicht weniger als 84.83% Gesamt-Menthol. In aus Japan bezogenem Öl konnten nur 80.51% Gesamt-Menthol festgestellt werden.

Es war nun von hohem Interesse zu ermitteln, ob eine größere Sendung der in Okahandja kultivierten japanischen Minze die gleich günstigen Resultate liefern würde. Die Untersuchung einer zweiten etwas größere Probe berechtigte zu dieser Hoffnung.

Eine dritte Sendung traf nun Mitte Dezember 1912 hier ein. Wie der Bericht des Herrn Gouverneurs von Deutsch-Südwest-Afrika vom 4. Oktober v. J. besagt, wurden von den Versuchsparzellen in Okahandja 143 kg getrockneten Materials gewonnen, wovon ungefähr die Hälfte (69.6 kg) an das Pharmazeutische Institut gelangte.

Es war eine stengelreiche Ware. Um festzustellen, wie groß der Gehalt an ätherischem Öle in den Blatteilen und in den Stengeln ist, wurden von letzteren die Blatteile abgestreift und letztere für sich, wie auch die Stengel für sich in einem geeigneten Destillationsapparat des Pharmazeutischen Instituts der Destillation mit Wasserdämpfen unterworfen.

Hierbei wurden gewonnen
aus 45.3 kg Blättern = 555 g Öl, das sind 1.225 %
aus 24.3 kg Stengeln = 48.2 g Öl, das sind 0.2 %
Also aus 69.6 kg Gesamtkraut 603.29 Öl, das sind 0.966 %

Der Feuchtigkeitsgehalt der Blätter betrug 12.8 %, derjenige der Stengel 9.56 %.

Wie die chemische Prüfung ergab, erwies sich das Öl als außerordentlich mentholreich. Schon bei Zimmertemperatur erstarrt das Öl zum größten Teil kristallinisch.

Die von Herrn Mag. pharm. Dahlin bestimmten Konstanten des Öles sind die folgenden:

| | Öl aus Blättern | Öl aus Stengeln |
|---|---|---|
| Spezifisches Gewicht | 0.9042 bei 20° | 0.9001 bei 20° |
| Erstarrungspunkt | + 20.75° C | + 21° C |
| Optische Drehung | $\alpha_D{}^{20°} = -35.29°$ | $\alpha_D{}^{20°} = -35.3°$ |
| Säurezahl | 1.56 | 2.77 |
| Esterzahl | 8.29 | 6.15 |
| Verseifungszahl des acetylierten Öles | 306.56 | 304.12 |
| Gebundenes Menthol | 2.31 | 1.71 |
| Freies Menthol | 83.01 | 82.93 |
| Gesamt-Menthol | 85.32 | 84.64 |

Durch Ausfrierenlassen konnten aus diesem Öl 57.5 % Roh-Menthol in kristallisierter Form durch Abnutschen gewonnen werden.

---

## 18. Über das Eutannin.[1])

Von H. Thoms.

Bei der Spaltung des Eutannins bzw. der Chebulinsäure mit verdünnten Säuren oder Alkalien entsteht, wie ich nachgewiesen habe, Gallussäure und ein Spaltgerbstoff. Bei der kurze Zeit währenden Alkalispaltung wurde nach Abscheidung der Gallussäure und des Spaltgerbstoffes ein Rückstand erhalten, aus welchem sich ein Osazon gewinnen ließ, das in bezug auf seinen Schmelzpunkt mit Glukosazon für identisch angesprochen wurde.

Bei der Spaltung des Eutannins mit 10 %iger Schwefelsäure hat Richter[2]), wohl weil er nicht lange genug kochte, ein Osazon nicht gewinnen können.

Ich habe neuerdings, indem ich mir die Erfahrungen Emil Fischers[3]) bei der Spaltung des Tannins mit Schwefelsäure nutzbar machte, durch länger andauerndes Kochen des Eutannins mit Schwefelsäure Glukosazon in zur Analyse ausreichender Menge abscheiden können. Dem Beispiele

[1]) Vgl. Band IX dieser Arbeiten S. 78 u. 85.
[2]) S. Band IX dieser Arbeiten S. 98.
[3]) Ber. d. D. Chem. Ges. 45, 922 [1912].

Emil Fischers beim Tannin folgend verfuhr ich in nachstehend beschriebener Weise:

20 g Eutannin wurden mit 100 ccm 5%iger Schwefelsäure am Rückflußkühler in siedendem Wasser während 75 Stunden erhitzt und die Abscheidung der Gallussäure in analoger Weise bewirkt wie Emil Fischer dies bei der von ihm erzielten Aufspaltung des Tannins ausgeführt hat.

Der schließlich erhaltene Sirup reduziert Fehlingsche Lösung, zeigt Rechtsdrehung, wird von Hefe vergoren und liefert ein Osazon, das nach dem Umkristallisieren den Zersetzungspunkt und die übrigen Eigenschaften des Phenylglukosazons zeigt.

0.0945 g Substanz liefern 12.4 ccm N bei 15° und 763.5 mm. Berechnet für $C_{18}H_{22}O_4N$. N = 15,64%. Gefunden 15.36%.

---

## 19. Untersuchung der Samen von Strychnos Kongofera auf Strychnin.

Von H. Thoms.

Auf Veranlassung des Herrn Regierungsrat Dr. Kersting gingen dem Pharmazeutischen Institut durch den Bezirksleiter der kaiserlichen Station Sokode-Bassari in Togo die Samen einer Strychnosart zu, die als Strychnos Kongofera bezeichnet waren. Sie wurden auf Strychnin bezw. andere Alkaloide mit negativem Erfolge untersucht.

---

## 20. Über die Inhaltsstoffe der Mahowa flowers.

Von Gustav Happe.

Herr Prof. Dr. Thoms beauftragte mich, ihm von Ostindien übersandte Mahowa flowers, die zur Alkoholgewinnung benutzten Blüten von Bassia latifolia Roxb., zu analysieren. Zu dem Zwecke verfuhr ich wie folgt:

200 g mittels Fleischhackmaschine gemahlene Blüten wurden in einem Liter Wasser kalt aufgerührt und dann filtriert; es wurden 760 ccm dunkelbraunes Extrakt erhalten. Das Extrakt hat schwach saure Reaktion. Beim Eintrocknen des Extraktes schieden sich bei längerem Stehen Kristalle ab, doch gelang es nicht, sie zu isolieren.

Zur Bestimmung des Zuckers wurden nach einigen orientierenden Versuchen über die ungefähre Konzentration

*a)* 25 ccm Original-Extrakt auf 250 ccm verdünnt. Hiervon wurden 20 ccm zur Zuckerbestimmung benutzt, unter Anwendung von 30 ccm Fehlingscher Lösung und 60 ccm Wasser nach der Allihuschen Methode.

Gefunden wurden 360 mg Cu entsprechend 199.8 mg Invertzucker, das sind in 100 ccm Extrakt 9.99 g Zucker.

*b)* Um festzustellen, ob das Extrakt auch nichtinvertierten Zucker enthielt, wurden 25 ccm Extrakt auf 100 ccm verdünnt, mit 30 ccm $\frac{n}{10}$ Salzsäure eine halbe Stunde im Wasserbade erhitzt, nach dem Erkalten

neutralisiert und auf 250 ccm aufgefüllt. 20 ccm dieser Lösung wurden zur Zuckerbestimmung verwendet. Gefunden: 356 mg Cu, entsprechend 197.4 mg Invertzucker, das sind auf 100 ccm berechnet 9.879 Zucker.

Hiernach enthält das Originalextrakt 9.87% Invertzucker. Rohrzucker wurde in dem Extrakt nicht gefunden.

Da aus den vorstehenden Versuchen hervorgeht, daß der Zucker in den Blüten bereits vollständig invertiert ist, bestanden zwecks quantitativer Bestimmung des Gesamtgehaltes in den Blüten gegen eine Extraktion derselben mit warmem Wasser keine Bedenken. Es wurden daher 20 g zerkleinerte Blüten mit warmem Wasser wiederholt ausgezogen, die braunen Extrakte vereinigt, zur Konservierung mit 50 ccm Kupfersulfatlösung versetzt und sodann auf 1 Liter aufgefüllt. Die Zuckerbestimmung gab für je 20 ccm dieser Lösung 0.367 mg Cu = 204.2 mg Invertzucker, für 100 ccm Extrakt also 1.021 g Invertzucker und für 1 l Extrakt 10.21 g Invertzucker, das heißt in 20 g Blüten sind enthalten 10.21 g Invertzucker, entsprechend 9.97 g Rohrzucker.

Die Blüten enthalten also 51.05% Invertzucker entsprechend 49.85% invert. Rohrzucker.

---

# B. Arbeiten allgemeinen Inhalts.

## 21. Über die Glycocollester einiger Phenole.[1])

Von C. Mannich und W. Drauzburg.

Phenolester der Aminoessigsäure sind unseres Wissens bisher nicht dargestellt worden. Ein von Prevost[2]) als Aminoessigsäurephenylester beschriebener, durch Einwirkung von alkoholischem Ammoniak auf Chloressigsäurephenylester gewonnener Körper ist nach den Untersuchungen von Morel[3]) wieder aus der Literatur zu streichen.

Die Glycocollester der Phenole haben nun insofern ein gewisses praktisches Interesse, als sie — wie vorauszusehen — wasserlösliche, annähernd neutrale Salze liefern. Diese Salze stellen somit wasserlösliche, nicht ätzende Phenolpräparate dar, die im Organismus möglicherweise unter Rückbildung der freien Phenole und des physiologisch ganz indifferenten Glycocolls verseift werden. An derartigen Phenolpräparaten fehlt es fast völlig. Bisher ist das Gujasanol, das salzsaure Salz des Diäthylaminoessigsäureguajakolesters, unter der großen Zahl der zur therapeutischen Anwendung empfohlenen Phenolderivate das einzige, welches wasserlöslich, nicht ätzend und seiner Konstitution nach im stande ist, im Organismus ein freies Phenol zu liefern. Ob allerdings das Gujasanol im Körper weitgehend Guajakol abspaltet, scheint zweifelhaft. Denn es ist bekannt, daß wiederholt Gaben von 36 g täglich ohne jede Störung

---

[1]) Vgl. Arch. Pharm., 250, 532 (1912).
[2]) Journ. f. prakt. Chem. (2), 4, 379.
[3]) Bull. de la Soc. chim. (3), 21, 963; Beilstein, Erg.-Bd. II, S. 310.

genommen worden sind.[1]) Das spricht nicht dafür, daß eine erhebliche Abspaltung von freiem Guajakol im Organismus eintritt.

Für die Beurteilung der therapeutischen Brauchbarkeit von Estern aus Phenolen und Aminosäuren ist in Betracht zu ziehen, daß die Einführung des Restes einer Aminosäure in das Phenolhydroxyl vielleicht lediglich eine Entgiftung des Phenols darstellt unter gleichzeitiger Herabminderung der pharmakologischen Wirksamkeit. Starkwirkende Substanzen werden ja oft genug beim Durchgang durch den Organismus mit Aminosäuren gepaart und dadurch in physiologisch indifferente Körper verwandelt. Es ist daher immerhin zweifelhaft, ob die unten beschriebenen Glycocollester des Phenols und des Guajakols eine Bereicherung des Arzneischatzes darstellen würden.

Für die Synthese der Glycocollester von Phenolen haben wir auf eine Methode von Delépine[2]) zurückgegriffen, welche den Ersatz von Halogen durch die Aminogruppe ermöglicht und sich dazu des Hexamethylentetramins bedient.

Als Ausgangsmaterial wurden die Chloressigsäureester der Phenole verwendet, die durch Einwirkung von Chloracetylchlorid auf die ätherische Lösung der Phenole bei Gegenwart von Pyridin leicht zu gewinnen waren. Es zeigte sich indessen, daß das Chloratom dieser Verbindungen nicht genügend reaktionsfähig war. Auch die Bromacetylderivate reagierten noch zu träge. Hingegen ließen sich die Jodessigester der Phenole, die aus den entsprechenden Chlorverbindungen durch Umsetzen mit Jodnatrium in Acetonlösung leicht erhalten werden konnten, in gewünschter Weise in Reaktion bringen.

Derartige Ester verbinden sich mit Hexamethylentetramin zu salzartigen Additionsprodukten, wenn man eine Lösung der Komponenten in Chloroform im Dunkeln stehen läßt. Nach 24 Stunden ist das Additionsprodukt in annähernd reinem Zustande und in nahezu quantitativer Ausbeute kristallinisch ausgefallen. Der Reaktionsverlauf für den Jodessigsäurephenylester wird durch die folgende Gleichung ausgedrückt:

$$\underset{\text{Jodessigsäure-phenylester.}}{C_6H_5O.CO.CH_2J} + \underset{\text{Hexa-methylen-tetramin.}}{N_4(CH_2)_6} = C_6H_5O.CO.CH_2(N_4[CH_2]_6)J.$$

Das Additionsprodukt ist in Wasser mit saurer Reaktion leicht löslich. Es ist ziemlich zersetzlich und läßt sich daher nur unter besonderer Vorsicht umkristallisieren. Das Halogen ist in der Lösung in ionisiertem Zustande vorhanden und kann daher nach den üblichen Methoden titrimetrisch bestimmt werden.

Durch alkoholische Salzsäure wird das Additionsprodukt zerlegt in Glycocollphenylester, Methylendiäthyläther und Ammoniumsalz. Die Spaltung wird durch die folgende Gleichung veranschaulicht:

---

[1]) Münchener Med. Wochenschr. 1903. Nr. 31.
[2]) Compt. rend., **120**, 501 (1895); **124**, 292 (1897).

$$C_6H_5O.CO.CH_2(N_4[CH_2]_6)J + 12\,C_2H_5.OH + 3\,HCl =$$
$$C_6H_5O.CO.CH_2.NH_2.HCl + 6\,CH_2(OC_2H_5)_2 + 2\,NH_4Cl + NH_4J.$$

Glycocollphenylester. Methylendiäthyläther.

Wenn die Spaltung vielleicht auch ganz glatt verläuft, so macht die Trennung der Reaktionsprodukte doch Schwierigkeiten. Die Ausbeuten an salzsaurem Glycocollphenylester lassen daher recht zu wünchen übrig. Genau dasselbe gilt für das salzsaure Salz des auf dem gleichen Wege gewonnenen Glycocollguajakolesters. Wenn mithin die Darstellung dieser Substanzen auch gelungen ist, so hat die eingeschlagene Methode infolge der schlechten Ausbeuten doch kaum präparative, geschweige praktische Bedeutung für die Gewinnung dieser Körper.

Die salzsauren Salze der Glycocollester dieser Phenole bilden kristallinische, in Wasser mit saurer Reaktion sehr leicht lösliche Substanzen. Auf Zusatz von Alkalien zur Lösung fallen die freien Ester als Öle aus, die aber außerordentlich zersetzlich sind. Es tritt sofort starker Geruch nach Phenol bzw. Guajakol auf, und nach kurzer Zeit sind die Öle alkalilöslich geworden, d. h. es haben sich die freien Phenole gebildet. Die Isolierung der freien Glycocollester ist daher nicht möglich gewesen. Ob der schnelle Zerfall auf besonders leichte Verseifbarkeit zurückzuführen ist, oder ob es sich dabei um rasche Diketopiperazinbildung im Sinne der folgenden Gleichung:

$$2\,C_6H_5O.CO.CH_2.NH_2 = 2\,C_6H_5.OH + NH\langle{}^{CH_2-CO}_{CO-CH_2}\rangle NH$$

Glycocollphenylester. Phenol. Diketopiperazin.

handelt, ist nicht entschieden worden.

## Experimenteller Teil.

### Chloressigsäure-phenylester: $CH_2Cl.CO.OC_6H_5$.

Die Verbindung entsteht in guter Ausbeute, wenn man molekulare Mengen Phenol und Chloracetylchlorid in trockenem Äther löst und allmählich 1 Mol. Pyridin zugibt. Nach 24 Stunden wird die ätherische Lösung zur Entfernung unverestert gebliebenen Phenols mit dünner Natronlauge geschüttelt, dann getrocknet und destilliert. Bei 14 mm Druck geht der Ester zwischen 123 und 126° über. Er bildet in reinem Zustande seidenglänzende Nadeln vom Schmelzpunkt 45°. Der Körper ist bereits verschiedentlich auf anderem Wege hergestellt worden.

Läßt man den Ester längere Zeit mit einer Lösung von Hexamethylentetramin in Chloroform stehen, so scheidet sich ein weißes kristallinisches Produkt ab. Es besteht in der Hauptsache aus salzsaurem Hexamethylentetramin.

### Jodessigsäurephenylester: $CH_2J.CO.OC_6H_5$.

Man löst 1 Mol. Chloressigsäurephenylester in wenig Aceton auf und fügt eine Lösung von 1.2 Mol. Jodnatrium in der sechsfachen Menge Aceton hinzu. Fast sofort beginnt die Abscheidung von Chlornatrium. Nach 12 Stunden dunstet man auf ein Drittel ein und gießt in Wasser,

dem etwas Thiosulfat zugesetzt ist. Die neue Verbindung scheidet sich ölig ab, wird aber bald fest. Sie löst sich leicht in Äther oder Alkohol und kristallisiert aus Äther in Prismen vom Schmelzpunkt 68°.

0.1203 g Substanz lieferten 0.1068 g AgJ.

| Berechnet für $C_8H_7O_2J$: | Gefunden: |
|---|---|
| J 48.1 | 48.0% |

Jodessigsäurephenylester und Hexamethylentetramin.
$C_6H_5O . CO . CH_2 (N_4[CH_2]_6) . J$.

Man löst 1 Mol. Hexamethylentetramin in der 15fachen Menge Chloroform, gibt 1 Mol. Jodessigsäurephenylester hinzu und läßt einen Tag lang im Dunkeln stehen. Das kristallinisch ausgefallene Reaktionsprodukt wird abgesaugt und mit Chloroform ausgewaschen. Es ist dann weiß und analysenrein. Schmelzpunkt bei raschem Erhitzen gegen 164° unter Zersetzung. Der Körper löst sich leicht in Wasser.

0.2383 g Substanz verbrauchten bei der Titration (nach Volhard) 5.90 ccm $\frac{n}{10}$ $NO_3Ag$.

| Berechnet für $C_{14}H_{19}O_2 . N_4J$: | Gefunden: |
|---|---|
| J 31.6 | 31.4% |

Salzsaurer Aminoessigsäurephenylester:
$C_6H_5O . CO . CH_2 . NH_2 . HCl$.

Man übergießt 4 g (1 Mol.) des Additionsproduktes an Jodessigsäurephenylester und Hexamethylentetramin mit 11 g absolutem Alkohol (24 Mol.) und 3 g konzentrierter Salzsäure von 38% (etwas mehr als 3 Mol.). Bei vorsichtigem Erwärmen auf dem Wasserbade tritt zunächst klare Lösung ein, bald aber findet reichliche Ausscheidung von Ammoniumsalz statt. Letzteres wird abgesaugt und das Filtrat unter vermindertem Druck fast zur Trockne verdampft. Den verbleibenden Rückstand dampft man noch einmal mit je 5 ccm Alkohol im Vakuum zur Trockne. Der verbleibende Salzrückstand wird wiederholt mit kleinen Mengen Aceton ausgekocht. Aus dem Filtrat scheidet sich bei 25stündigem Stehen im Eisschrank das salzsaure Salz des Aminosäureesters in feinen Blättchen ab. Es schmilzt bei 206—208°. Das Salz löst sich in Wasser mit schwach saurer Reaktion. Auf Zusatz von Natronlauge zur konzentrierten wässerigen Lösung scheidet sich der freie Ester ölig ab, der aber rasch der Verseifung anheimfällt.

0.1725 g Substanz lieferten 11.6 ccm N (24°, 759 mm).

0.1405 g Substanz verbrauchten bei der Titration (nach Volhard) 7.55 ccm $\frac{n}{10}$ $NO_3Ag$.

| Berechnet für $C_8H_{10}O_2 . NCl$: | Gefunden: |
|---|---|
| N 7.4 | 7.7% |
| Cl 18.9 | 19.1% |

Chloressigsäureguajakolester: $C_6H_4\langle{}^{OCH_3}_{O.CO.CH_2Cl}$ (1.2).

Die Verbindung, die bereits bekannt ist, wurde auf dieselbe Weise dargestellt, wie der Chloressigester des Phenols. Schmelzpunkt 58—59°. — Mit Hexamethylentetramin in Chloroformlösung entsteht kein Additionsprodukt.

Bromessigsäureguajakolester: $C_6H_4\langle{}^{OCH_3}_{O.CO.CH_2Br}$ (1.2)

Der Ester wurde aus Guajakol und Bromacetylbromid in ätherischer Lösung mit Hilfe von Pyridin gewonnen. Er siedet in einem Vakuum von 25 mm bei 181° und schmilzt bei 45°. Der bisher nicht beschriebene Körper ist in Alkohol und Äther leicht löslich, weniger in Petroläther. Er kristallisiert in weißen Nadeln.

0.1782 g Substanz lieferten 0.1355 g AgBr.

| Berechnet für $C_9H_9O_3Br$ | Gefunden: |
|---|---|
| Br 32.6 | 32.4% |

Der Ester liefert in Chloroformlösung zwar ein Additionsprodukt mit Hexamethylentetramin, es ist aber stark durch bromwasserstoffsaures Hexamethylentetramin verunreinigt.

Jodessigsäureguajakolester: $C_6H_4\langle{}^{OCH_3}_{O.CO.CH_2J}$ (1.2).

Der Körper läßt sich gut darstellen durch Umsetzung der Chlorverbindung mit einer 15%igen Lösung von Jodnatrium in Aceton bei gewöhnlicher Temperatur. Die Verbindung ist auch im Vakuum nicht ohne beträchtliche Zersetzung destillierbar und kristallisiert nur schwer. Schmelzpunkt 36°. Der Ester löst sich leicht in Alkohol oder Äther, schwerer in Benzin. Aus Äther kristallisiert er in Nadeln.

0.4570 g Substanz lieferten 0.3654 g AgJ.

| Berechnet für $C_9H_9O_3J$: | Gefunden: |
|---|---|
| J 43.5 | 43.2% |

Jodessigsäureguajakolester und Hexamethylentetramin:

$$C_6H_4\langle{}^{OCH_3}_{O.CO.CH_2(N_4[CH_2]_6)J.}$$

Das Additionsprodukt aus Jodessigsäureguajakolester und Hexamethylentetramin fällt im Laufe eines Tages als weißes Kristallmehl aus, wenn man die Komponenten in molekularem Verhältnis in Chloroform löst und die Lösung im Dunkeln stehen läßt. Das mit Chloroform und Äther gewaschene Produkt löst sich in Wasser leicht mit saurer Reaktion auf; es ist nahezu rein. Bei raschem Arbeiten und bei Verwendung von nur wenig Material läßt sich der Körper aus der dreifachen Menge 50%igen Methylalkohols umkristallisieren, allerdings unter beträchtlichen Verlusten. Das umkristallisierte Material bildet weiße Blättchen, die sich in Wasser mit neutraler Reaktion leicht auflösen. Es schmilzt bei 157—158°, nachdem bereits bei 150° Bräunung eingetreten ist.

0.1584 g Substanz lieferten 18.2 ccm N (22°, 760 mm).

0.1526 g Substanz verbrauchten bei der Titration (nach Volhard) 3.5 ccm $\frac{n}{10}$ $NO_3Ag$.

| Berechnet für $C_{15}H_{21}O_3N_4J$: | Gefunden: |
|---|---|
| N 13.0 | 13.1% |
| J 29.4 | 29.1% |

Salzsaurer Aminoessigsäure-guajakolester:

$$C_6H_4\langle{}^{OCH_3}_{O.CO.CH_2.NH_2.HCl} \quad (1.2).$$

Das salzsaure Salz des Esters kann aus dem Additionsprodukt von Jodessigsäureguajakolester und Hexamethylentetramin in derselben Weise gewonnen werden, wie das Salz des Aminoessigsäurephenylesters. Der Körper bildet weiße, fast geruchlose Kristalle vom Schmp. 196°, die sich in Wasser leicht mit schwach saurer Reaktion auflösen und schwach nach Guajakol schmecken. Aus der konzentrierten wässerigen Lösung scheidet Natronlauge den freien Aminosäureester als Öl aus.

0.2535 g Substanz lieferten 13.6 ccm N (18°, 763 mm).

0.1643 g Substanz verbrauchten bei der Titration (nach Volhard) 7.45 ccm $\frac{n}{10}$ $NO_3Ag$.

| Berechnet für $C_9H_{12}O_3NCl$: | Gefunden: |
|---|---|
| N 6.4 | 6.3% |
| Cl 16.3 | 16.1% |

Chloressigsäureester des Eugenols:

$$C_6H_3\begin{cases}CH_2.CH{=}CH_2\\OCH_3\\O.CO.CH_2Cl\end{cases} \quad (1,3,4)$$

Der Ester konnte aus Eugenol und Chloracetylchlorid mit Hilfe von Pyridin in ätherischer Lösung in derselben Weise dargestellt werden, wie der Chloressigsäureester des Phenols. Das erhaltene Produkt ging bei der Destillation im Vakuum bei 13 mm Druck zwischen 187 und 193° als eine ölige Flüssigkeit über. Erst nach mehreren Wochen wurde der Körper fest. Die auf Ton abgepreßten Kristalle schmolzen bei 23°.

0.5844 g Substanz lieferten 0.3463 g AgCl.

| Berechnet für $C_{12}H_{13}O_3Cl$: | Gefunden: |
|---|---|
| Cl 14.7 | 14.6% |

Chloressigsäureester des o-Nitrophenols:

$$C_6H_4\langle{}^{O.CO.CH_2Cl}_{NO_2} \quad (1.2).$$

Der Ester konnte aus o-Nitrophenol und Chloracetylchlorid in ätherischer Lösung mit Hilfe von Pyridin bereitet werden. Er bildet Nadeln

vom Schmp. 63°. Mit Hexamethylentetramin entsteht kein Additionsprodukt.

0.2519 g Substanz lieferten 0.1697 g AgCl.

| Berechnet für $C_8H_6O_4NCl$: | Gefunden: |
|---|---|
| Cl 16.6 | 16.7% |

## 22. Über einige Derivate des Benzylamins.[1])

Von C. Mannich und R. Kuphal.

Vor längerer Zeit hat E. Fischer[2]) gezeigt, daß das Benzylamin sich als Ausgangsmaterial für eine Isochinolinsynthese verwenden läßt. Wenn man nämlich das Hydrochlorat des Benzylaminoaldehyds, welches aus Benzylamin und Chloracetal erhältlich ist, mit rauchender Schwefelsäure kondensiert, so entsteht, wenn auch in geringer Ausbeute, Isochinolin:

Benzylaminoaldehyd. → Isochinolin.

In ähnlicher Weise haben später L. Rügheimer und P. Schön[3]) ein substituiertes Benzylamin, das 3,4-Dimethoxybenzylamin, in ein Isochinolinderivat übergeführt, indem sie auf das 3, 4-Dimethoxybenzylaminoacetal konzentrierte Schwefelsäure bei Gegenwart von Arsensäure einwirken ließen.

Diese Tatsachen ließen es nicht aussichtslos erscheinen, auch bei anderen Abkömmlingen des Benzylamins mit dem Skelett:

$$C_6H_5—CH_2—NH—C—C—$$

den Ringschluß zum Isochinolinkern zu versuchen im Sinne folgenden Schemas:

In der Absicht, für diesen Zweck geeignete Verbindungen aufzufinden, haben wir daher einige Derivate des Benzylamins, des Benzylmethylamins und des 3,4-Methylendioxybenzylamins hergestellt, die alle

[1]) Vgl. Archiv d. Pharm., 250, 539 (1912).
[2]) Ber. d. D. Chem. Ges., 26, 764 (1893); 27, 168 (1894).
[3]) Ber. d. D. Chem. Ges., 42, 2374 (1909).

ein System von der oben erwähnten Struktur enthalten. Leider ist es in keinem Falle gelungen, den gewünschten Ringschluß zu bewirken.

Benzylamin oder ähnliche Basen wurden zunächst mit halogensubstituierten Derivaten des Äthylalkohols, des Acetaldehyds und der Essigsäure in Reaktion gebracht.

Äthylenchlorhydrin lieferte beim Erhitzen mit Basen vom Typus des Benzylamins in befriedigender Ausbeute Alkoholbasen im Sinne folgender Gleichung:

$$C_6H_5—CH_2—HN_2 + ClCH_2—CH_2OH = C_6H_5—CH_2—NH.HCl$$
$$|$$
$$CH_2—CH_2OH.$$

In Wirklichkeit dürfte die Reaktion freilich in zwei Phasen verlaufen; es bildet sich zunächst Äthylenoxyd, das, wie S. Gabriel gezeigt hat, mit Benzylamin zu Oxäthyl-benzylamin zusammentritt.

Obgleich die Aussicht nicht sehr groß war, bei derartigen Alkoholbasen einen Isochinolinringschluß zu bewirken, da Goldschmiedt und Jahoda[1]) dahin gerichtete Versuche bereits erfolglos angestellt hatten, so bestand doch die Hoffnung, durch Wahl eines anderen Kondensationsmittels zum Ziele zu kommen. Wir haben Phosphorpentoxyd versucht, aber ohne den gewünschten Erfog, denn die Wasserabspaltung verläuft in anderer Richtung.

Die nächsten Versuche beschäftigten sich damit, das aus Chloracetal und 3,4-Methylendioxy-benzylamin entstandene 3,4-Methylendioxybenzylaminoacetal zu einem Isochinolinderivat zu kondensieren, das dem Hvdrastinin, einem Spaltprodukt des Alkaloids Hydrastin, hätte nahestehen müssen. Ein Erfolg konnte indessen nicht erzielt werden. Voraussichtlich wäre der Ringschluß wohl durch konzentrierte Schwefelsäure und Arsensäure als Oxydationsmittel zu erreichen gewesen. Mit Rücksicht auf die erwähnten Arbeiten von Rügheimer wurde aber davon abgesehen, den Versuch auszuführen.

Weiter wurde das Verhalten von Benzylamin und ähnlichen Basen zu Monochloressigester und Dichloressigester studiert. Es zeigte sich, daß diese Ester sich dabei ganz verschieden verhalten.

Monochloressigester führte mit guter Ausbeute zu Benzylaminoessigester, welcher übrigens schon bekannt ist.

$$2\,C_6H_5—CH_2—NH_2 + ClCH_2—COOC_2H_5 =$$
$$C_6H_5—CH_2—NH—CH_2—COOC_2H_5 + C_6H_5—CH_2—NH_2.HCl.$$

Über Versuche, von diesem Körper aus zu einem Isochinolinderivate zu gelangen, ist an anderer Stelle von uns berichtet worden.[1])

Dagegen wirken Basen vom Typus des Benzylamins auf Dichloressigester derart ein, daß völlig glatt in der Carbäthoxygruppe Amidbildung eintritt:

$$C_6H_5—CH_2—NH_2 + CHCl_2—COOC_2H_5 =$$
$$C_6H_5—CH_2—NH—CO—CHCl_2 + C_2H_5OH.$$

[1]) Monatsh., 12, 81 (1891).

Alle Bemühungen, das so gewonnene Dichloracetbenzylamid zu einem Isochinolinderivat zu kondensieren, mißlangen.

Schließlich wurden noch Basen vom Typus des Benzylamins mit Oxaminsäureäthylester in Reaktion gebracht. Es trat leicht Abspaltung von Alkohol ein, im Sinne folgender Gleichung:

$$CH_2\langle{}^{O}_{O}\rangle C_6H_3—CH_2—NH_2 + C_2H_5O—CO—CO—NH_2 =$$

$$CH_2\langle{}^{O}_{O}\rangle C_6H_3—CH_2—NH—CO—CO—NH_2 + C_2H_5OH.$$

Eine Anzahl Versuche, durch Ammoniak- oder Wasserentziehung einen Ringschluß zu bewirken, blieb erfolglos.

Bei all diesen Körpern mit dem Skelett: $C_6H_5—CH_2—NH—C—C—$ ist eine Neigung zur Schließung des Isochinolinringes nicht zutage getreten. Vielleicht sind die ständigen Mißerfolge auf einen prinzipiellen Fehler zurückzuführen. Wenn man nämlich die Fälle, in denen bisher Verbindungen mit einem derartigen Skelett in Isochinolinderivate übergeführt sind, zusammenstellt, so findet man, daß die als Ausgangsmaterial verwendeten Körper entweder bereits eine doppelte Bindung enthielten, wie z. B. das von Pomeranz[1]) mit Hilfe von konzentrierter Schwefelsäure zu Isochinolin kondensierte Benzyliden-aminoacetal,

$$C_6H_5—CH=N—CH_2—CH(OC_2H_5)_2,$$

oder aber, daß durch Anwendung eines oxydierenden Kondensationsmittels unter Wegoxydation von zwei Wasserstoffatomen eine doppelte Bindung an der gleichen Stelle entstand; letzteres ist z. B. der Fall bei der Isochinolinsynthese aus Benzylaminoaldehyd von E. Fischer[2]), der ausdrücklich angibt, daß die rauchende Schwefelsäure zum Teil zu Schwefeldioxyd reduziert wird, und bei der Bildung von Isochinolinderivaten nach Rügheimer[3]), der Arsensäure zusetzen läßt. Es ist daher nicht unmöglich, daß die Gegenwart einer doppelten Bindung in der Seitenkette von wesentlicher Bedeutung für das Zustandekommen eines derartigen Ringschlusses ist. Vielleicht ist daher der Mangel einer Äthylenverbindung in der Seitenkette die gemeinsame Ursache dafür, daß bei den im folgenden beschriebenen Körpern ein Isochinolinringschluß nicht zu ermöglichen war.

## Experimenteller Teil.

**Oxäthyl-benzyl-methylamin:** $C_6H_5—CH_2—N\langle{}^{CH_3}_{CH_2—CH_2OH}$.

11 g Benzyl-methylamin wurden mit 8 g Äthylenchlorhydrin zwei Stunden lang im Einschlußrohr auf 110° erhitzt. Es entstand ein gelber, alkalisch reagierender Sirup, der sich in verdünnter Salzsäure völlig löste. Äther nahm aus der sauren Lösung nichts auf.

Die durch Zusatz von Kalilauge abgeschiedene Base ging bei der Destillation im Vakuum von 14 mm bei 133—135° als farbloses Öl

---

[1]) Ber. d. D. Chem. Ges., 45, S. 314—322 (1912).
[2]) Monatshefte 15, 299 (1894).
[3]) l. c.

über. Das salzsaure Salz kristallisierte schlecht, weshalb das Platindoppelsalz vom Schmelzpunkt 173° analysiert wurde, das sich aus Alkohol gut umkristallisieren ließ.

0.1550 g Substanz: 0.0406 g Pt.

| Berechnet für $C_{20}H_{32}O_2N_2PtCl_6$: | Gefunden: |
|---|---|
| Pt 26.33 | 26.20 |

Von verschiedenen Versuchen, mit Hilfe von Phosphorpentoxyd Wasserentziehung zu bewirken, führte nur der nachstehend beschriebene zu einem Erfolge.

Benzyl-vinyl-methylamin: $C_6H_5—CH_2—N\langle^{CH_3}_{CH=CH_2}$.

4 g Oxäthyl-benzyl-methylamin und 8 g Phosphorpentoxyd wurden im Einschlußrohr $1^1/_2$ Stunden auf 200° erhitzt. Das Reaktionsprodukt schied beim Aufnehmen mit Wasser eine schmierige Substanz ab, die durch Ausschütteln mit Chloroform entfernt werden konnte. Die wässerige Flüssigkeit gab nach dem Übersättigen mit Kalilauge an Äther ein Öl ab, das im Vakuum zwischen 110 und 165° destillierte. Das Destillat wurde mit Salzsäure neutralisiert und eingedampft. Es gelang, aus dem Rückstand durch Umkristallisieren aus einem Gemisch von wenig Alkohol und viel Essigester ein einheitliches Salz in schönen, weißen Nadeln mit dem Schmelzpunkt 213—220° herauszuarbeiten. Das Platinsalz bildete orangegelbe Blättchen vom Schmelzpunkt 215—216° unter Zersetzung.

0.1138 g Substanz: 0.0316 g Pt.

| Berechnet für $C_{20}H_{28}N_2PtCl_6$: | Gefunden: |
|---|---|
| Pt 27.68 | 27.77 |

Beim Veraschen schlug sich an der Tiegelwandung ein schön indigoblau gefärbtes Sublimat in reichlicher Menge nieder. — Da das Salz bereits in der Kälte Kaliumpermanganatlösung entfärbt, so scheint die Annahme, daß eine Vinylverbindung vorliegt, gerechtfertigt.

Oxäthyl-3,4-methylendioxy-benzylamin:

$$H_2C\langle^{O}_{O}\rangle C_6H_3—CH_2—NH—CH_2—CH_2.OH.$$

Ein Gemisch von 15 g 3,4-Methylendioxy-benzylamin[1]) und 8 g Äthylenchlorhydrin wurde 10 Stunden lang auf 140° erhitzt. Das nach dem Erkalten eine harte Masse bildende Reaktionsprodukt war in Wasser fast völlig löslich. Durch Zusatz von Kalilauge schied sich ein Basengemisch aus, das mit Essigester ausgeschüttelt wurde. Bei der fraktionierten Destillation erhielt man als Vorlauf etwas 3,4-Methylendioxy-benzylamin zurück. Die höher siedende Alkoholbase ging bei wiederholter Destillation in einem Vakuum von 14 mm bei 198—205° über.

Die Alkoholbase lieferte ein aus verdünntem Alkohol gut kristallisierendes, salzsaures Salz in Form weißer Blättchen vom Schmelzpunkt 150—151°.

[1]) Ber. d. D. Chem. Ges., **45**, S. 318 (1912).

0.1516 g Substanz: 0.2890 g $CO_2$ und 0.0866 g $H_2O$.
0.1888 g Substanz: 10.1 ccm N (21°, 755 mm).

| Berechnet für $C_{10}H_{13}O_3N.HCl$: | | Gefunden: |
|---|---|---|
| C | 51.81 | 51.99 |
| H | 6.09 | 6.39 |
| N | 6.05 | 6.17 |

3,4-Methylendioxy-benzyl-aminoacetal:

$$CH_2<\genfrac{}{}{0pt}{}{O}{O}>C_6H_3-CH_2-NH-CH_2-CH<\genfrac{}{}{0pt}{}{OC_2H_5}{OC_2H_5}.$$

Der Körper entstand bei 10stündigem Erhitzen von 18 g 3,4-Methylendioxy-benzylamin mit 9 g Chloracetal auf 140°. Das Reaktionsprodukt bildete eine weiche Kristallmasse, die beim Verrühren mit Kalilauge ein Öl abschied, aus dem sich durch fraktionierte Destillation 3,4-Methylendioxy-benzylamin und, in ziemlich schlechter Ausbeute, das gesuchte Acetal abscheiden ließen.

Das Acetal siedet bei 12 mm Druck zwischen 197 und 202°; es bildet eine farblose Flüssigkeit und liefert ein salzsaures Salz, das nach wiederholtem Umkristallisieren aus verdünntem Alkohol bei 160° unter Zersetzung schmilzt. Das Salz ist in Wasser leicht, in Alkohol schwer, in Aceton fast gar nicht löslich.

0.1556 g Substanz: 0.3150 g $CO_2$ und 0.1036 g $H_2O$.
0.1652 g Substanz: 7.0 ccm N (20°, 755 mm).
0.1582 g Substanz: 0.0754 g AgCl.

| Berechnet für $C_{14}H_{21}O_4N.HCl$: | | Gefunden: |
|---|---|---|
| C | 55.34 | 55.34 |
| H | 7.30 | 7.45 |
| N | 4.62 | 4.90 |
| Cl | 11.68 | 11.78 |

Die Aufarbeitung des Reaktionsproduktes kann auch in der Weise erfolgen, daß man das Basengemisch in Äther löst und durch Einleiten von Kohlendioxyd das 3,4-Methylendioxy-benzylamin als Karbonat ausfällt. Das im ätherischen Filtrat enthaltene Aminoacetal kann durch vorsichtiges Einleiten von Chlorwasserstoff unter Kühlung als Chlorhydrat abgeschieden werden, bedarf aber noch einer weiteren Reinigung. Auch bei dieser Art der Aufarbeitung bleibt die Ausbeute wenig befriedigend.

Mehrere Versuche, mit Hilfe von Schwefelsäure verschiedener Konzentration ein faßbares Kondensationsprodukt zu erhalten, führten zu keinem Erfolge. 75%ige Schwefelsäure, mit der Fritsch[1]) das um zwei Wasserstoffatome ärmere 3,4-Methylendioxy-benzyliden-aminoacetal zu einem Isochinolinderivat kondensiert hat, lieferte bei mehrwöchentlichem Stehen ein grüngefärbtes, kautschukartiges Produkt, das in allen gebräuchlichen organischen Solventien, sowie in Säuren und Alkalien unlöslich war.

---

[1]) Liebigs Annalen, 286, 1 (1895).

Dichloracet-benzylamid: $C_6H_5—CH_2—NH—CO—CHCl_2$.

2.1 g (1 Mol.) Benzylamin wurden mit 3.2 g (1 Mol.) Dichloressigester gemischt. Nach kurzer Zeit trat unter Erwärmung heftige Reaktion ein, und das Gemisch erstarrte zu einem Kristallbrei. Die Kristalle zeigten aus verdünntem Alkohol umkristallisiert den Schmelzpunkt 95—96°. Die Ausbeute war fast quantitativ. Der Körper war in Wasser unlöslich, in organischen Solventien löste er sich, und zwar in den meisten spielend leicht.

0.1590 g Substanz: 0.2882 g $CO_2$ und 0.0630 g $H_2O$.
0.1716 g Substanz: 9.4 ccm N (15°, 755 mm).
0.1574 g Substanz: 0.2060 g AgCl.

| Berechnet für $C_9H_9ONCl_2$: | | Gefunden: |
|---|---|---|
| C | 49.54 | 49.43 |
| H | 4.16 | 4.42 |
| N | 6.43 | 6.45 |
| Cl | 32.53 | 32.36 |

Kondensationsversuche wurden mit Aluminiumchlorid, wasserfreiem Eisenchlorid und Natriumäthylat angestellt.

Aluminiumchlorid, in siedendem Ligroin oder siedendem Nitrobenzol angewandt, blieb fast ohne Einwirkung.

Wasserfreies Eisenchlorid reagierte mit einer siedenden Lösung des Amids in Ligroin unter Abspaltung von Salzsäure. Dabei wurde das Amid von dem Eisenchlorid aufgenommen. Aus der Eisenverbindung konnte aber auf keine Weise ein faßbares Produkt erhalten werden.

Natriumäthylat bildete das Benzylamin zurück.

Es sei noch erwähnt, daß beim Erhitzen des Dichloracetbenzylamids mit Ätzkalk ein äußerst unangenehmer, an Isonitril erinnernder Geruch auftrat.

Dichloracet-3,4-methylendioxy-benzylamid:

$$H_2C\langle{}^{O}_{O}\rangle C_6H_3—CH_2—NH—CO—CHCl_2.$$

6 g (1 Mol.) 3,4-Methylendioxy-benzylamin und 8 g (1 Mol.) Dichloressigester wurden zusammengegeben. Nach kurzer Zeit erwärmte sich das Gemisch stark, und es begann Kristallabscheidung. Da die Reaktion sehr heftig wurde, mußte gekühlt werden. Nach zweitägigem Stehen war die Masse ganz fest. Aus Aceton kristallisierte der Körper in langen, weißen Nadeln. Aus viel Alkohol und wenig Wasser umkristallisiert, hatte er den Schmp. 136—137°. Die Ausbeute betrug 10 g, Theorie 10.4 g. Die Verbindung ist in den gebräuchlichen organischen Lösungsmitteln gut löslich.

0.2236 g Substanz: 10.4 ccm N (13°, 749 mm).
0.1448 g Substanz: 0.1590 g AgCl.

| Berechnet für $C_{10}H_9O_3NCl_2$: | | Gefunden: |
|---|---|---|
| N | 5.35 | 5.47 |
| Cl | 27.06 | 27.15 |

Dichloracet-benzyl-methylamid:

$$\begin{matrix} CH_3 \\ C_6H_5-CH_2 \end{matrix}\!\!>N-CO-CHCl_2.$$

Diese Verbindung wurde aus Benzyl-methylamin und Dichloressigester in derselben Weise dargestellt wie die vorstehenden Körper. Aus verdünntem Alkohol umkristallisiert, bildete der Körper feine, weiße, zu Sternen vereinigte Nadeln vom Schmp. 63°. Er löste sich in den üblichen organischen Solventien leicht auf.

0.1936 g Substanz: 10.2 ccm N (15°, 754 mm).
0.1576 g Substanz: 0.1962 g AgCl.

| Berechnet für $C_{10}H_{11}ONCl_2$: | Gefunden: |
|---|---|
| N 6.04 | 6.19 |
| Cl 30.56 | 30.78 |

3,4-Methylendioxy-benzylamin und Oxamäthan:

$$H_2C\!<\!\begin{matrix} O \\ O \end{matrix}\!>\!C_6H_3-CH_2-NH-CO-CO.NH_2.$$

3 g (1 Mol.) Amin und 2.4 g (1 Mol.) Oxamäthan wurden in alkoholischer Lösung vereinigt und die Mischung in Eis gestellt. Nach kurzer Zeit trat Trübung und dann reichliche Kristallabscheidung ein. Das Reaktionsgemisch blieb nun 24 Stunden sich selbst überlassen. Die von den Kristallen getrennte und eingedunstete Mutterlauge hinterließ einen so geringen Rückstand, daß er vernachlässigt werden konnte.

Das Reaktionsprodukt war in Wasser und allen üblichen organischen Lösungsmitteln sehr schwer löslich. Aus kochendem Eisessig konnte man den Körper umkristallisieren, wobei er sich schon in der Wärme reichlich in Form kleiner Blättchen vom Schmp. 205—206° abschied.

Beim Kochen mit Natronlauge entwickelt die Substanz Ammoniak.

0.1496 g Substanz: 0.2972 g $CO_2$ und 0.0661 g $H_2O$.

| Berechnet für $C_{10}H_{10}O_4N_2$: | Gefunden: |
|---|---|
| C 54.03 | 54.18 |
| H 4.54 | 4.94 |

Benzyl-methylamin und Oxamäthan:

$$\begin{matrix} CH_3 \\ C_6H_5-CH_2 \end{matrix}\!\!>N-CO-CONH_2.$$

5 g Benzyl-methylamin und 5 g Oxamäthan wurden im Einschlußrohr sechs Stunden lang auf 180° erhitzt, da in der Kälte oder beim Kochen in alkoholischer Lösung befriedigende Umsetzung nicht eintrat. Es resultierte eine mit weißen Kristallen durchsetzte Flüssigkeit. Die ganze Masse wurde mit Äther ausgezogen, wobei 0·8 g Kristalle ungelöst blieben, welche sich als Oxamid erwiesen. Die ätherische Lösung hinterließ beim Abdunsten einen öligen Rückstand, der in der Kälte erstarrte und sich aus Benzol umkristallisieren ließ; Schmp. 86—87°. Der Körper ist in den meisten Solventien leicht löslich; in Äther löst er sich schwer auf, in Ligroin gar nicht.

0.1498 g Substanz: 0.3420 g $CO_2$ und 0.0882 g $H_2O$.
0.1738 g Substanz: 21.7 ccm N (15°, 754,5 mm).

| Berechnet für $C_{10}H_{12}O_2N_2$: | Gefunden: |
|---|---|
| C 62.47 | 62.25 |
| H 6.29 | 6.59 |
| N 14.59 | 14.69 |

Kondensationsversuche mit Schwefelsäure führten bereits bei einer Konzentration der Säure von 50°/₀ Verkohlung herbei.

Konzentrierte Chlorzinklösung lieferte eine braune, harzige Masse, aus der Brauchbares nicht isoliert werden konnte.

In Toluol suspendiertes Phosphorpentoxyd war in der Kälte ohne Einwirkung, bei längerem Erwärmen bildete sich eine schwarze, pulverige Masse, aus welcher weder Säuren noch Alkalien, noch organische Lösungsmittel etwas aufnahmen.

---

## 23. Über ein Kondensationsprodukt aus Formaldehyd, Ammoniak und Antipyrin.[1])

Von **C. Mannich** und **W. Krösche**.

Formaldhyd reagiert bekanntlich mit Ammoniak anders als die homologen aliphatischen Aldehyde. Als Kondensationsprodukt erhält man nicht einen Körper, der durch Vereinigung von je einem Molekül Formaldehyd und Ammoniak entstanden ist, vielmehr bildet sich ein komplizierter gebautes Molekül, das Hexamethylentetramin, gemäß der Gleichung

$$6\,CH_2O + 4\,NH_3 = 6\,H_2O + (CH_2)_6N_4.$$

Wenn man die folgenden beiden[2]),[3]) für Hexamethylentetramin bevorzugten Konstitutionsformeln betrachtet,

I. $N(CH_2—N=CH_2)_3$:
$$N \begin{cases} CH_2—N=CH_2 \\ CH_2—N=CH_2 \\ CH_2—N=CH_2 \end{cases}$$

II.
```
      /CH2——————————N
     /            /  |
  N<——CH2—N<CH2     CH2
     \       CH2 \   |
      \CH2——————————N
```

so erkennt man, daß jede von ihnen mindestens ein Stickstoffatom enthält, das mit drei Methylengruppen in direkter Bindung steht. Man kann sich daher wohl vorstellen, daß bei der Hydrolyse des Hexamethylentetramins als Zwischenprodukt eine Substanz der Formel: $N(CH_2.OH)_3$ entsteht, die als Trimethanolamin zu bezeichnen wäre.

In der vorliegenden Abhandlung werden nun eigenartige Kondensationsprodukte aus Formaldehyd, Ammoniak und Substanzen der Antipyrinreihe beschrieben, die als Abkömmlinge des hypothetischen Trimethanolamins aufzufassen sind.

Die Auffindung dieser Substanzen ist auf einen Zufall zurückzuführen. Es war beobachtet worden, daß eine wässerige Lösung von salizyl-

---

[1]) Vgl. Arch. Pharm., 250, 647 (1912).
[2]) Lösekann, Chem.-Ztg., 14, 1408 (1890).
[3]) Duden-Scharff, A. 288, 218 (1895).

saurem Antipyrin (Salipyrin) und Hexamethylentetramin nach einiger Zeit Kristalle abschied, die den Charakter eines salicylsauren Salzes trugen.

Weitere Versuche ergaben, daß zahlreiche Säuren mit einer Lösung von Hexamethylentetramin und Antipyrin unter Bildung von schwer löslichen Salzen reagieren. Besonders rasch wirkt Salzsäure, die schon nach wenigen Sekunden in einer Lösung von Antipyrin und Hexamethylentetramin einen weißen Niederschlag gibt. Dasselbe schwer lösliche salzsaure Salz erhält man auch, wenn man Lösungen von Formaldehyd, Antipyrin und Chlorammonium miteinander mischt. Es ist mithin gleichgültig, in welcher Reihenfolge die Komponenten: Antipyrin, Formaldehyd, Ammoniak und Salzsäure aufeinander einwirken, immer entsteht dasselbe schwer lösliche salzsaure Salz.

Läßt man von diesen vier Komponenten das Ammoniak fort, d. h. läßt man nur Antipyrin, Formaldeyd und Salzsäure aufeinander einwirken, so erhält man nach einiger Zeit zwar ebenfalls Kristalle, die aber das salzsaure Salz eines ganz anderen Körpers sind, nämlich des bereits bekannten Methylenbisantipyrins:

```
                 N.C6H5
                /     \
         CH3.N         CO
2 ×           |        |          + CH2O =
         CH3.C ======= CH
             Antipyrin.

                N.C6H5              N.C6H5
               /     \         OC /      \
H2O + CH3.N           CO                  N.CH3
          |           |
     CH3.C ========== C — CH2 — C ======== C.CH3
                Methylenbisantipyrin.
```

Daraus ergibt sich, daß zur Bildung des oben erwähnten schwer löslichen salzsauren Salzes die Gegenwart von Ammoniak — sei es in Form von Hexamethylentetramin, sei es in Form von Chlorammonium — erforderlich ist.

Das aus Antipyrin, Hexamethylentetramin und Salzsäure hergestellte salzsaure Salz ergab bei der Analyse einen Chlorgehalt von nur 5.6%. Daraus war zu schließen, daß es sich hier um eine Substanz von hohem Molekulargewicht handelte, denn diesem Chlorgehalt entspricht ein Molekulargewicht von etwa 640. Weitere sorgfältige Analysen sowohl des salzsauren Salzes als der daraus abgeschiedenen bei 260° schmelzenden freien Base führten zur Aufstellung der Formel: $C_{36}C_{39}O_3N_7$. Diese Formel für die neue Base wurde durch das Ergebnis einer Molekulargewichtsbestimmung bestätigt.

Demnach verläuft die Reaktion zwischen Antipyrin und Hexamethylentetramin und Salzsäure nach der Gleichung:

$$6\,C_{11}H_{12}ON_2 + (CH_2)_6N_4 + 4\,HCl = 2\,C_{36}H_{39}O_3N_7 \cdot HCl + 2\,NH_4Cl$$

Antipyrin. Hexamethylentetramin.

Wenn man für die Darstellung der neuen Base von Antipyrin, Formaldehyd und Chlorammonium ausgeht, läßt sich der Prozeß durch folgende Gleichung veranschaulichen:

$$\underset{\text{Antipyrin}}{3\,C_{11}H_{12}ON_2} + \underset{\text{Formaldehyd}}{3\,CH_2O} + NH_4Cl = C_{36}H_{39}O_3N_7\,.\,HCl + 3\,H_2O$$

Ein Einblick in die Konstitution des Kondensationsproduktes konnte durch hydrolytische Spaltung gewonnen werden. Gegen Alkalien erwies sich die Substanz als recht beständig, dagegen gelang es, durch Kochen mit Salzsäure eine Abspaltung zu erreichen.

Beim Kochen mit Salzsäure geht das Kondensationsprodukt allmählich in Lösung, gleichzeitig tritt Geruch nach Formaldehyd auf. Läßt man die Flüssigkeit dann abkühlen, so kristallisiert nach einiger Zeit das Bichlorhydrat des Methylenbisantipyrins aus. Dampft man die Mutterlauge zur Trockne und befreit den Rückstand durch Auskochen mit Methylalkohol vom Methylenbisantipyrin, so hinterbleibt Chlorammonium.

Die Base $C_{36}H_{39}O_3N_7$ wird mithin beim Kochen mit Salzsäure zersetzt unter Bildung von Formaldehyd, Methylenbisantipyrin und Chlorammonium.

Für die Deutung der Konstitution der Base ist dieses Resultat nur mit Vorsicht zu verwerten. Man darf nicht etwa den Schluß ziehen, daß das als Spaltprodukt enthaltene Methylenbisantipyrin im Molekül der Base $C_{36}H_{39}O_3N_7$ schon vorgebildet ist. Denn es ist wohl möglich, daß als primäre Spaltprodukte Antipyrin und Formaldehyd auftreten, die dann unter dem kondensierenden Einfluß der Salzsäure sich erst zu Methylenbisantipyrin vereinigen.

Eine Entscheidung der Frage, ob das Methylenbisantipyrin erst in sekundärer Reaktion entstanden war, mußte möglich sein, wenn es gelang, den bei der Spaltung der Base $C_{36}H_{39}O_3N_7$ auftretenden Formaldehyd im Momente des Entstehens zu binden und dadurch die sekundäre Bildung von Methylenbisantipyrin zu verhindern.

Für die experimentelle Durchführung dieser Idee schien es das geeigneteste Mittel zu sein, die Spaltung der Base $C_{36}H_{39}O_3N_7$ statt mit Salzsäure mit schwefliger Säure, bzw. mit Natriumbisulfit, durchzuführen. Formaldehyd reagiert bekanntlich mit Natriumbisulfit momentan unter Bildung des recht beständigen formaldehydschwefligsauren Natriums. Freilich hatte die Ausführung dieses Versuches nur dann einen Zweck, wenn festgestellt war, daß Methylenbisantipyrin durch Natriumbisulfit nicht verändert wird, Andernfalls hätte das Fehlen von Methylenbisantipyrin unter den Spaltprodukten der Base $C_{36}H_{39}O_3N_7$ natürlich keinerlei Beweiskraft gehabt. Wie zu erwarten, erwies sich aber Methylenbisantipyrin beim Kochen mit Natriumbisulfit und schwefliger Säure ganz beständig.

Die Spaltung der Base $C_{36}H_{39}O_3N_7$ durch Kochen mit Natriumbisulfitlösung und schwefliger Säure verläuft viel langsamer als bei Verwendung von Salzsäure, ist aber sonst ohne Schwierigkeiten durchführbar.

Als Spaltprodukt tritt dabei nicht Methylenbisantipyrin auf, vielmehr erscheint statt dessen Antipyrin.

Damit ist bewiesen, daß das bei der Hydrolyse der Base $C_{36}H_{39}O_3N_7$ mittels Salzsäure auftretende Methylenbisantipyrin ein sekundäres Produkt ist, und daß der Komplex des Methylenbisantipyrins im Molekül der Base $C_{36}H_{39}O_3N_7$ nicht vorgebildet ist. Primäre Spaltprodukte sind mithin Antipyrin, Formaldehyd und Ammoniak. Die Reaktion zwischen Antipyrin, Formaldehyd und Ammoniak unter dem Einfluß von Säure ist daher ein umkehrbarer Prozeß:

$$3\,C_{11}H_{12}ON_2 + NH_3 + 3\,CH_2O \rightleftarrows C_{36}H_{39}O_3N_7 + H_2O.$$

Versucht man zu erklären, in welcher Weise die auf der linken Seite der Gleichung stehenden 7 Moleküle zur Base $C_{36}H_{39}O_3N_7$ sich vereinigen, so ergibt sich zunächst aus der Betrachtung der Konstitutionsformel des Antipyrins, daß wahrscheinlich das in 4-Stellung des Pyrazolonkernes befindliche Wasserstoffatom an der Reaktion beteiligt sein wird. Die anderen 11 Wasserstoffatome des Antipyrins, die in der Phenylgruppe bzw. den beiden Methylgruppen sich befinden, dürften wenig reaktionsfähig sein. In Übereinstimmung mit dieser Annahme vermag das 4-Dimethylaminoantipyrin (Pyramidon) mit Formaldehyd und Ammoniak

```
          N . C6H5                        N . C6H5
          /1  \                           /    \
CH3 . N 2       4 CO          CH3 . N          CO
        |       |                   |          |
CH3 . C 3 ===== 5 CH          CH3 . C ======== C . N(CH3)2.
     Antipyrin.                    Pyramidon.
```

sich nicht zu kondensieren. Wohl aber reagieren andere Antipyrinderivate, in denen die 4-Stellung nicht besetzt ist, in gleicher Weise wie Antipyrin.

Die Formel $C_{36}H_{39}O_3N_7$ läßt sich somit auflösen in

```
⎡          N . C6H5  ⎤
⎢          /    \    ⎥
⎢ CH3 . N        CO  ⎥  N[C3H6]
⎢       |        |   ⎥
⎣ CH3 . C ====== C   ⎦3
```

Da nun bei der Hydrolyse der Base außer Antipyrin und Ammoniak nur Formaldehyd entsteht, so ist anzunehmen, daß der in der obigen Formel noch nicht aufgelöste Komplex $C_3H_6$ in Form von drei Methylengruppen vorhanden ist. Die Formel läßt sich daher weiter aufklären zu

```
⎡          N . C6H5  ⎤
⎢          /    \    ⎥
⎢ CH3 . N        CO  ⎥  N[CH2]3
⎢       |        |   ⎥
⎣ CH3 . C ====== C   ⎦3
```

Die Methylengruppen können nun nach den oben gemachten Ausführungen nicht in der Weise gebunden sein, daß sie die Antipyrinreste miteinander verknüpfen; denn wenn die Gruppierung des Methylenbisantipyrins im Molekül der Base $C_{36}H_{39}O_3N_7$ vorgebildet wäre, so hätte

bei der Spaltung mit schwefliger Säure Methylenbisantipyrin entstehen müssen, was nicht der Fall war.

Es bleibt somit kaum eine andere Möglichkeit der Anordnung übrig, als daß die drei Methylengruppen das Stickstoffatom mit den drei Antipyrinresten verknüpfen. Man gelangt dann zu der Formel:

$$N[CH_2——(C_{11}H_{11}ON_2)]_3.$$

Die Base kann mithin als Tris-antipyril-tris-methylenamin bezeichnet werden.

Es ist oben die Annahme gemacht worden, daß das in der 4-Stellung des Antipyrins befindliche Wasserstoffatom dasjenige ist, welches sich an der Reaktion beteiligt. Man würde die Formel daher folgendermaßen zu schreiben haben:

$$\left[\begin{array}{c} N.C_6H_5 \\ CH_3.N \quad CO \\ CH_3.C = C—CH_2 \end{array}\right]_3 \equiv N$$

Es scheint nun nicht gerade wahrscheinlich, daß ein Körper dieser Konstitution durch Säuren in Antipyrin, Formaldehyd und Ammoniak zerlegt wird. Vermutlich dürfte die Bindung zwischen der Methylengruppe und dem Kohlenstoffatom des Antipyrins durch Hydrolyse gar nicht und die Bindung zwischen der Methylengruppe und dem Stickstoffatom nur schwierig zu lösen sein.

Diese Verhältnisse nötigen dazu, eine befriedigendere Formulierung zu suchen. Sie läßt sich finden in der Annahme, daß das Antipyrin in einer tautomeren Enolform reagiert:

$$\begin{array}{c} N.C_6H_5 \\ CH_3.N \quad C.OH \\ CH_3.C = C \end{array}$$

Dem Antipyrin wird zwar ganz allgemein die Ketoformel zugeschrieben, es sei aber daran erinnert, daß Antipyrinlösungen mit Eisenchlorid sich intensiv rot färben, was vielleicht mit einer Enolisierung des Antipyrins zusammenhängt.

Gibt man dem Antipyrin die Enolformel, so wäre das Tris-antipyril-tris-methylenamin zu schreiben:

$$\left.\begin{array}{l} C_{11}H_{11}N_2—O—CH_2 \\ C_{11}H_{11}N_2—O—CH_2 \\ C_{11}H_{11}N_2—O—CH_2 \end{array}\right\rangle N.$$

Diese Formel wird sowohl der Synthese als auch dem Abbau der Base $C_{36}H_{39}O_3N_7$ vollständig gerecht. Insbesondere vermag sie zu erklären, daß die hydrolytische Spaltung zu Antipyrin, Formaldehyd und Ammoniak führt. Man kann sich vorstellen, daß zunächst Antipyrin abgespalten wird unter Bildung des hypothetischen Trimethanolamins: $N(CH_2.OH)_3$, dessen Skelett wahrscheinlich auch im Molekül des Hexamethylentetramins enthalten ist. Das Trimethanolamin zerfällt dann

gerade wie Hexamethylentetramin bei weiterer Hydrolyse in Formaldehyd und Ammoniak.

Damit dürfte die Konstitution der Base als ein Tris-antipyryl-derivat des hypothetischen Trimethanolamins in befriedigender Weise aufgeklärt sein.

Ganz ähnlich dem Antipyrin reagiert das p-Tolyl-dimethylpyrazolon (Tolypyrin) mit Hexamethylentetramin und Salzsäure oder mit Formaldehyd und Chlorammonium unter Bildung einer Base $C_{39}H_{45}O_3N_7$, die als Tris-tolypyryl-tris-methylenamin zu bezeichnen ist. Auch diese Base liefert bei der Spaltung mit schwefliger Säure die Ausgangsstoffe Tolypyrin, Formaldehyd und Ammoniak zurück. Bei der Hydrolyse mit Salzsäure hingegen bildet sich Methylenbistolypyrin, das auch aus Formaldehyd und Tolypyrin direkt erhalten werden konnte.

In der gleichen Weise kondensiert sich das Phenyl-äthyl-methyl-pyrazolon (Homoantipyrin) mit Hexamethylentetramin und Salzsäure, bzw. mit Formaldehyd und Chlorammonium zu einer Base, die sich bei der Hydrolyse genau so verhält, wie die entsprechenden Basen aus Antipyrin und Tolypyrin. Sie ist daher als Tris-homo-antipyryl-tris-methylenamin anzusprechen.

Daß die Bildung schwer löslicher Produkte aus Antipyrin, Hexamethylentetramin und Säuren noch nicht beobachtet ist, muß eigentlich Wunder nehmen, da es sich hier um viel gebrauchte Arzneimittel handelt, die in den verschiedensten Kombinationen angewendet werden. Jedenfalls ist durch vorliegende Untersuchung festgestellt, daß Antipyrin und Hexamethylentetramin nicht gleichzeitig als Arzneimittel verabreicht werden dürfen, da sie mit der Salzsäure des Magensaftes notwendigerweise unter Bildung von Tris-anti-pyryl-tris-methylenamin reagieren müssen.[1]) Die letztere Base ist aber — wohl wegen ihrer geringen Löslichkeit — physiologisch ganz unwirksam.

## Experimenteller Teil.

Salzsaures Salz des Tris-antipyryl-tris-methylenamins:

$$\left.\begin{array}{l}(C_{11}H_{11}ON_2){-}CH_2\\(C_{11}H_{11}ON_2){-}CH_2\\(C_{11}H_{11}ON_2){-}CH_2\end{array}\right\rangle N\,.\,HCl.$$

Zu einer Lösung von 24 g Antipyrin in 50 ccm Wasser wurde eine Lösung von 2.8 g Hexamethylentetramin in 10 ccm Wasser gegeben und diese Mischung mit 8 ccm Salzsäure von 38%₀ versetzt. Die Reaktion setzte bald ein, indem sich allmählich ein kristallinischer Körper abschied. Nach 24 Stunden wurde das reichlich ausgefallene Krystallmehl von der Flüssigkeit durch Absaugen getrennt, mit Wasser nachgewaschen und aus der vierfachen Menge Alkohol umkristallisiert. Lufttrocken hatte das Produkt bei raschem Erhitzen den Schmp. 178°. Die Ausbeute betrug 20 g.

[1]) Darauf habe ich bereits in einer kurzen Notiz in der „Apotheker-Zeitung“ (1912, Nr. 56, 537) hingewiesen. M.

Das Salz stellt ein feines weißes Kristallmehl dar, das leicht in Methylalkohol und heißem Alkohol, schwerer in Chloroform und sehr schwer in Wasser, Essigester und Toluol löslich ist. Im Vakuum über Schwefelsäure nimmt das Salz an Gewicht ab. Nach 24 Stunden ist Gewichtskonstanz erreicht, und der Schmelzpunkt liegt nun scharf bei 206°. Das trockene Salz ist in kaltem Alkohol leicht löslich, aus dem sich bei geringem Wasserzusatz (10%) das obige kristallwasserhaltige Salz sofort abscheidet.

0.9032 g Substanz verloren bei gewöhnlicher Temperatur im Vakuum über Schwefelsäure 0.1274 g.

0.4300 g Substanz verloren bei gewöhnlicher Temperatur im Vakuum über Schwefelsäure 0.0608 g.

| Berechnet für $C_{36}H_{40}O_3N_7Cl.6H_2$: | Gefunden: | |
|---|---|---|
| 13.96 | 14.10 | 14.14 |

Analyse des wasserfreien Salzes:

0.1394 g Substanz: 0.3374 g $CO_2$; 0.0784 g $H_2O$.
0.1352 g Substanz: 0.3269 g $CO_2$; 0.0755 g $H_2O$.
0.1822 g Substanz: 23.9 ccm N (18°, 747 mm).[1]
0.1430 g Substanz: 18.1 ccm N (14°, 762 mm).
0.3494 g Substanz: 0.0802 g AgCl.
0.3122 g Substanz: 0.0693 g AgCl.

| Berechnet für $C_{36}H_{40}O_3N_7Cl$: | | Gefunden: | |
|---|---|---|---|
| C | 66.07% | 66.01 | 65.94 |
| H | 6.17% | 6.29 | 6.25 |
| N | 15.00% | 15.18 | 15.09 |
| Cl | 5.42% | 5.68 | 5.49 |

Dasselbe Salz konnte auch in der nachstehend beschriebenen Weise aus Antipyrin, Chlorammonium und Formaldehyd erhalten werden:

Lösungen von 3.8 g Antipyrin in 8 g Wasser und 1.06 g Ammoniumchlorid in 4 g Wasser wurden gemischt und mit 1.8 g Formaldehydlösung von 35% versetzt. In wenigen Minuten war das Ganze zu einem Kristallbrei erstarrt. Die Ausbeute betrug ca. 3.8 g, war also nach diesem Verfahren um 20% größer als bei der Darstellung aus Antipyrin, Hexamethylentetramin und Salzsäure.

Tris-antipyryl-tris-methylenamin: $N{<}\begin{matrix}CH_2-(C_{11}H_{11}ON_2).\\CH_2-(C_{11}H_{11}ON_2).\\CH_2-(C_{11}H_{11}ON_2).\end{matrix}$

20 g des vorstehend beschriebenen salzsauren Salzes vom Schmp. 178° wurden in 80 g kochendem Alkohol gelöst und 8 g Natronlauge von 15% sowie 200 g Wasser hinzugefügt. Es erfolgte sofort Kristallabscheidung. Nach ca. 24 Stunden wurde vom Niederschlage abgesaugt und mit Wasser nachgewaschen. Die Ausbeute betrug 15 g. Der Schmelzpunkt des Rohproduktes lag bei 255—260°. Nach dem Trocknen und Umkristallisieren aus der doppelten Menge Methylalkohol bildete der Körper derbe Kristalle vom Schmp. 259—260°.

[1] Alle Stickstoffbestimmungen über 50%iger Kalilauge.

Er ist leicht löslich in Methylalkohol, Chloroform, Alkohol und Aceton, wenig löslich in Essigester und unlöslich in Wasser. Wird der Körper nicht aus starkem, sondern aus verdünntem Methylalkohol umkristallisiert, so enthält er Kristallwasser. Derartige Präparate zersetzen sich allmählich, wobei das Gewicht abnimmt und der Schmelzpunkt sinkt. Die aus starkem Methylalkohol umkristallisierte Substanz ist indessen gut haltbar.

0.1634 g Substanz: 0.4191 g $CO_2$; 0.0945 g $H_2O$.
0.1752 g Substanz: 0.4482 g $CO_2$; 0.1012 g $H_2O$.
0.1702 g Substanz: 23.1 ccm N (20°, 763 mm).
0.2562 g Substanz: 35.4 ccm N (20°, 748 mm).

| Berechnet für $C_{36}H_{39}O_3N_7$: | Gefunden: | |
|---|---|---|
| C 69.97% | 69.93 | 69.77 |
| H 6.37% | 6.47 | 6.46 |
| N 15.88% | 15.88 | 15.84 |

Molekulargewichtsbestimmung nach der Siedemethode im Apparat von Beckmann:

Lösungsmittel 30 g Chloroform.

1. 0.7490 g Substanz erhöhten den Siedepunkt um 0.150°.
2. 1.2430 g Substanz erhöhten den Siedepunkt um 0.265°.
3. 1.7998 g Substanz erhöhten den Siedepunkt um 0.390°.
4. 2.2398 g Substanz erhöhten den Siedepunkt um 0.477°.

| Berechnet für $C_{36}H_{39}O_3N_7$ | Gefunden: | | | |
|---|---|---|---|---|
| Mol.-Gew.: | 1. | 2. | 3. | 4. |
| 617.5 | 609 | 573 | 563 | 573 |

### Einwirkung von Salzsäure auf Tris-antipyryl-tris-methylenamin.

Ein Gemisch von 20 g Tris-antipyryl-tris-methylenamin und 100 g Salzsäure von 10% wurde zum Sieden erhitzt. Nach ca. fünf Minuten langem schwachen Kochen entstand völlige Lösung, wobei gleichzeitig ein deutlicher Geruch nach Formaldehyd auftrat. Zum weiteren Nachweis des Formaldehyds wurde nunmehr die Hälfte der Flüssigkeit abdestilliert. Das Destillat gab folgende Reaktionen, die für Formaldehyd charakteristisch sind:

1. Eine Probe färbte sich auf Zusatz von Morphin und konzentrierter Schwefelsäure violett.

2. Resorcin und konzentrierte Schwefelsäure verursachten in einer anderen Probe Rotfärbung.

Aus dem Rückstand von der Destillation schieden sich im Laufe von 24 Stunden reichlich derbe Kristalle ab. Nach dem Absaugen der Flüssigkeit, die zwecks weiterer Untersuchung vorläufig stehen blieb, wurden die Kristalle in Wasser gelöst und mit stark verdünnter Natronlauge bis zur alkalischen Reaktion versetzt. Es trat sofort eine Ausscheidung eines Kristallmehles ein, das sich langsam absetzte. Nach dem Absaugen und Umkristallisieren desselben aus gleichen Teilen Alkohol und Wasser schmolz die lufttrockene Substanz zwischen 155—160°.

Nach dreistündigem Erhitzen im Trockenschrank bei 120° stieg der Schmelzpunkt auf 179°. Die Substanz erwies sich als Methylenbisantipyrin.

$$\begin{array}{ccccc} & N.C_6H_5 & & N.C_6H_5 & \\ CH_3.N & & CO \quad OC & & N.CH_3 \\ | & & | \quad\; | & & | \\ CH_3C & = & C - CH_2 - C & = & C.CH_3 \end{array}$$

0.5864 g lufttrockene Substanz verloren im Trockenschrank bei 120° bis zur Gewichtskonstanz 0.0258 g.

| Berechnet für $C_{23}H_{24}O_2N_4.H_2O$: | Gefunden: |
|---|---|
| 4.44 | 4.44 |

Analyse der wasserfreien Substanz:
0.1292 g Substanz: 0.3355 g $CO_2$; 0.0716 g $H_2O$.
0.1214 g Substanz: 15.1 ccm N (21.5°, 768 mm).

| | Berechnet für $C_{23}H_{24}O_2N_4$: | Gefunden: |
|---|---|---|
| C | 71.09% | 70.82 |
| H | 6.23% | 6.20 |
| N | 14.44% | 14.47 |

Methylenbisantipyrin ist zuerst von Pellizari[1]) und später von Schuftan[2]) und Malcourt[3]) dargestellt worden. Das von letzterem durch Einwirkung von Formaldehyd auf Antipyrin in wässeriger Lösung bereitete, von Stolz[4]) als Methylenbisantipyrin erkannte synthetische Produkt wurde zum Vergleiche mit dem vorliegenden Körper dargestellt. Der Vergleich ergab in jeder Beziehung die Identität beider Präparate.

Die oben erwähnten Mutterlaugen vom Methylenbisantipyrin wurden zur Trockne verdampft und mit ca. 250 g Wasser aufgenommen. Aus dieser Lösung, die bis zum nächsten Tage stehen blieb, schied sich allmählich eine weitere Menge reines Methylenbisantipyrin ab. Die davon abgesaugte Flüssigkeit wurde wiederum verdunstet und der Rückstand bei 100° getrocknet. Nach dem Auskochen des Rückstandes mit wenig Methylalkohol hinterblieben 1.5 g Substanz, die sich als Chlorammonium erwies.

Bei der Spaltung des Tris-antipyryl-tris-methylenamins mit kochender Salzsäure waren mithin Formaldehyd, Methylenbisantipyrin und Ammoniak bzw. Chlorammonium beobachtet worden.

## Einwirkung von schwefliger Säure auf Methylenbisantipyrin.

2 g Methylenbisantipyrin wurden mit 20 g Natriumbisulfitlösung und 30 ccm wässeriger schwefliger Säure 20 Stunden am Rückflußkühler gekocht. Die Ergänzung der allmählich entweichenden schwefligen Säure geschah durch stündliches Einleiten von gasförmiger schwefliger Säure.

---

[1]) Liebigs Annalen 255, 246 (1889).
[2]) Ber. d. Deutsch. Chem. Ges. 28, 1181 (1895).
[3]) Bulletin de la société chim. (3), 15, 520.
[4]) Ber. d. Deutsch. Chem. Ges. 29, 1826 (1896).

Nach dem Erkalten konnte das Methylenbisantipyrin unverändert nahezu quantitativ wieder abfiltriert werden. Dem auf die Hälfte seines Volumens eingedampften Filtrat ließ sich durch Ausschütteln mit Chloroform Antipyrin nicht entziehen. Es hatte mithin die schweflige Säure keinen Einfluß auf das Methylenbisantipyrin ausgeübt.

### Salzsaure Salze des Methylenbisantipyrins.

Methylenbisantipyrin gibt mehrere salzsaure Salze, und zwar können je nach den Bedingungen einfach- und doppeltsalzsaures Methylenbisantipyrin entstehen.

1. Bihydrochlorid: $CH_2\left\langle\begin{matrix}(C_{11}H_{11}ON_2).HCl\\(C_{11}H_{11}ON_2).HCl\end{matrix}\right. . 3H_2O$.

Es wurden 2 g Methylenbisantipyrin in 10 ccm 15%iger Salzsäure gelöst. Am nächsten Tage waren derbe Kristalle ausgeschieden, die sich nur aus 10%iger Salzsäure unzersetzt umkristallisieren ließen. Das lufttrockene Salz schmolz zwischen 120—125°.

0.1615 g Substanz: 0.3168 g $CO_2$; 0.0904 g $H_2O$.
0.1534 g Substanz: 14.2 ccm N (20½°, 769 mm).
0.3148 g Substanz: 0.1732 g AgCl.

| Berechnet für $C_{23}H_{26}O_2N_4Cl_2 . 3H_2O$: | | Gefunden: |
|---|---|---|
| C | 53.57% | 53.50 |
| H | 6.26% | 6.26 |
| N | 10.88% | 10.89 |
| Cl | 13.76% | 13.61 |

Dieses doppeltsaure Salz, das schon von Schuftan[1]) dargestellt worden ist, bildet derbe, spröde Kristalle. Es ist mit stark saurer Reaktion löslich in wenig kaltem Wasser. Auf Zusatz von viel Wasser tritt Dissoziation ein, so daß bei hinreichender Verdünnung die freie Base sich ausscheidet. Infolgedessen kann die Salzsäure mit Phenolphthalein als Indikator glatt acidimetrisch bestimmt werden.

Die Annahme, daß aus dem doppeltsalzsauren Methylenbisantipyrin durch Entziehung des Kristallwassers das wasserfreie Salz erhalten werden würde, fand keine Bestätigung. Es trat vielmehr im Vakuumexsikkator bei gewöhnlicher Temperatur, wie im Trockenschrank bei 120° außer dem Wasser auch Salzsäure aus. Das wasserfreie Salz hat sich aber auf andere Weise darstellen lassen und wird weiter unten beschrieben.

2. Monohydrochlorid: $CH_2\left\langle\begin{matrix}(C_{11}H_{11}ON_2)\\(C_{11}H_{11}ON_2)\end{matrix}\right. .HCl . 3H_2O$.

Die Lösung von 1 g doppeltsalzsaurem Methylenbisantipyrin in 1—2 g Wasser wurde der Ruhe überlassen. Nach längerer Zeit — 24 Stunden — waren derbe Kristalle abgeschieden, die nach dem Absaugen und Trocknen an der Luft zwischen 94—95° schmolzen.

---

[1]) Ber. d. Deutsch. Chem. Ges. 281, 1881 (1895).

0.1327 g Substanz: 0.2788 g $CO_2$; 0.0774 g $H_2O$.
0.1798 g Substanz: 18.6 ccm N (22°, 758 mm).
0.3352 g Substanz bedurften zur Neutralisation 7.05 ccm $^n/_{10}$ KOH.

| Berechnet für $C_{23}H_{25}O_2N_4Cl + 3\,H_2O$: | | Gefunden: |
|---|---|---|
| C | 57.65% | 57.30 |
| H | 6.52% | 6.52 |
| N | 11.70% | 11.94 |
| Cl | 7.41% | 7.47 |

Dieses monochlorwasserstoffsaure Methylenbisantipyrin bildet große weiche Kristalle. Es ist leicht löslich in wenig heißem Wasser; mit derselben Menge kaltem Wasser dissoziiert es bereits so stark, daß sich die freie Base abscheidet.

3. Wasserfreies Monohydrochlorid:

$$CH_2\langle{}^{(C_{11}H_{11}ON_2)}_{C_{11}(H_{11}ON_2)} . HCl.$$

Im Vakuum über Schwefelsäure nimmt das vorstehend beschriebene Salz unter völliger Verwitterung an Gewicht ab. Nach drei Tagen ist Gewichtskonstanz erreicht, und der Schmelzpunkt liegt zwischen 100—110°. Der Rückstand besteht aus dem wasserfreien Salz.

0.6842 g Substanz verloren im Vakuum über Schwefelsäure bei gewöhnlicher Temperatur 0.0756 g.

| Berechnet für $C_{23}H_{25}O_2N_4Cl . 3\,H_2O$: | Gefunden: |
|---|---|
| 11.29 | 11.05 |

Analyse des wasserfreien Salzes:
0.1572 g Substanz: 0.3740 g $CO_2$; 0.0853 g $H_2O$.
0.1284 g Substanz: 14.6 ccm N (748 mm, 14°).
0.2098 g Substanz: bedurften zur Neutralisation 4.95 ccm $^n/_{10}$ KOH.

| Berechnet für $C_{23}H_{25}O_2N_4Cl$: | | Gefunden: |
|---|---|---|
| C | 64.99% | 64.89 |
| H | 5.93% | 6.07 |
| N | 13.20% | 13.31 |
| Cl | 8.35% | 8.37 |

4. Wasserfreies Bihydrochlorid:

$$CH_2\langle{}^{(C_{11}H_{11}ON_2).HCl}_{(C_{11}H_{11}ON_2).HCl.}$$

In der zehnfachen Menge kalten wie heißen Azetons löst sich das einfach salzsaure Methylenbisantipyrin anfangs auf, bald aber scheidet sich ein feines Kristallmehl aus, das nach dem Absaugen und Trocknen zwischen 200—220° schmilzt. Ausbeute 30% des angewandten Salzes.

0.1524 g Substanz: 0.3330 g $CO_2$; 0.0780 g $H_2O$.
0.1460 g Substanz: 14.9 ccm N (763 mm, 14°).
0.1650 g Substanz bedurften zur Neutralisation 7·1 ccm $^n/_{10}$ KOH.

| Berechnet für $C_{23}H_{26}O_2N_4Cl_2$: | | Gefunden: |
|---|---|---|
| C | 59.85% | 59.59 |
| H | 5.68% | 5.73 |
| N | 12.15% | 12.19 |
| Cl | 15.38% | 15.26 |

In dem Körper liegt mithin das wasserfreie Bihydrochlorid des Methylenbisantipyrins vor. Das abgesaugte Aceton enthielt demgemäß fast nur freies Methylenbisantipyrin.

Einwirkung von schwefliger Säure auf Tris-antipyryl-tris-methylenamin.

2 g Tris-antipyryl-tris-methylenamin wurden mit 20 g Natriumbisulfitlösung und 30 ccm wässeriger schwefliger Säure am Rückflußkühler gekocht. Während des Siedens war es nötig, die allmählich entweichende schweflige Säure zu ersetzen. Das geschah durch stündliches Einleiten von gasförmiger schwefliger Säure bis zur Sättigung. Nach sieben- bis achtstündigem Kochen war eine klare Lösung entstanden. Sie wurde fitriert, auf die Hälfte ihres Volumens eingedampft und im Scheidetrichter mit Chloroform dreimal ausgeschüttelt. Der Chloroformauszug lieferte nach dem Verdunsten einen sirupartigen, beim Reiben mit dem Glasstab erstarrenden Rückstand, der sich mit wenig heißem Benzol aufnehmen ließ. Aus dieser Lösung waren nach 24 Stunden Kristalle abgeschieden, die nach dem Trocknen bei 112° schmolzen und sich durch folgende Reaktionen als Antipyrin erwiesen: Die wässerige Lösung wurde durch Eisenchloridlösung tief rot und durch salpetrige Säure grün gefärbt. Der Mischschmelzpunkt mit Antipyrin bestätigte weiterhin die Identität.

Tris-tolypyryl-tris-methylenamin: $N\begin{cases}CH_2-(C_{12}H_{13}ON_2)\\CH_2-(C_{12}H_{13}ON_2).\\CH_2-(C_{12}H_{13}ON_2)\end{cases}$

Es wurden Lösungen von 5 g p-Tolypyrin (p-Tolyl-2,3-dimethyl-5-pyrazolon) in 40 g Wasser und 0.58 g Hexamethylentetramin in 2 g Wasser gemischt und mit 1.6 g Salzsäure von 38% versetzt. Dieses Gemisch blieb 24 Stunden stehen, ohne daß eine wahrnehmbare Veränderung eintrat. Erst auf Zusatz von 5 g 15%iger Natronlauge entstand eine reichliche weiße Ausscheidung, die nach ca. 1 Stunde durch Absaugen isoliert werden konnte. Nach dem Trocknen ließ sich das Produkt aus einer Mischung von 15 g Methylalkohol und 10 g Wasser umkristallisieren. Die ausgeschiedenen derben Kristalle wogen nach dem Trocknen an der Luft 2.5 g und schmolzen bei 220°. Der Körper ist leicht löslich in Methylalkohol, Alkohol und Chloroform, weniger in Aceton und Essigester und unlöslich in Äther und Wasser. Im Vakuum über Schwefelsäure nimmt er an Gewicht beträchtlich ab. Nach 24 Stunden ist Gewichtskonstanz erreicht, und der Körper schmilzt nun bei 214—215°.

1.1048 g Substanz verloren im Vakuum über Schwefelsäure bei gewöhnlicher Temperatur bis zur Gewichtskonstanz 0.1802 g.

1.0592 g Substanz verloren 0.1702 g.

| Berechnet für $C_{39}H_{45}O_3N_7 . 7\,H_2O$: | Gefunden: | |
|---|---|---|
| 16.05% | 16.30 | 16.06 |

Analyse der kristallwasserhaltigen Base:

0.1340 g Substanz: 0.2912 g $CO_2$; 0.0932 g $H_2O$.
0.1394 g Substanz: 14.6 ccm N (761 mm, 14°).

| Berechnet für $C_{39}H_{45}O_3N_7 . 7\,H_2O$: | Gefunden: |
|---|---|
| C 59.58% | 59.24 |
| H 7.57% | 7.78 |
| N 12.48% | 12.47 |

Für die Analyse der wasserfreien Base wurde das im Vakuumexsikkator entwässerte Produkt aus der dreifachen Menge Methylalkohol umkristallisiert und zwei Stunden bei 105° getrocknet.

0.1259 g Substanz: 0.3257 g $CO_2$; 0.0782 g $H_2O$.
0.1400 g Substanz: 0.3620 g $CO_2$; 0.0844 g $H_2O$.
0.1308 g Substanz: 16.4 ccm N (760 mm, 13½°).
0.1372 g Substanz: 14.3 ccm N (764 mm, 16½°).

| Berechnet für $C_{39}H_{45}O_3N_7$: | Gefunden: | |
|---|---|---|
| C 70.97% | 70.55 | 70.52 |
| H 6.88% | 6.95 | 6.75 |
| N 14.87% | 14.94 | 14.89 |

Dieselbe Base konnte auch aus Tolypyrin, Formaldehyd und Chlorammonium dargestellt werden, die Ausbeuten sind nach dieser Methode sogar noch besser.

Salzsaures Salz des Tris-tolypyryl-tris-methylenamins:

$$\begin{array}{l} (C_{12}H_{13}ON_2)—CH_2 \diagdown \\ (C_{12}H_{13}ON_2)—CH_2—\!\!> N . HCl. \\ (C_{12}H_{13}ON_2)—CH_2 \diagup \end{array}$$

Es wurden 2 g der vorstehend beschriebenen kristallwasserhaltigen Base in 1.2 g Salzsäure von 10% und 10 g Wasser durch gelindes Erwärmen auf dem Wasserbade gelöst. Aus dieser in einer Glasschale der freiwilligen Verdunstung überlassenen Lösung schieden sich allmählich kurze, derbe, spießige Kristalle ab. Der Schmelzpunkt des lufttrockenen Salzes lag zwischen 100—105°.

Das Salz stellt weiße, kurze, derbe Nadeln dar, die sich leicht in Methylalkohol, Alkohol, Wasser, Chloroform und Aceton, schwerer in heißem Essigester und Benzol lösen. — Schmelzpunkt des wasserfreien Salzes 191°.

0.6396 g lufttrockenes Salz verloren bei gewöhnlicher Temperatur im Vakuum über Schwefelsäure bis zur Gewichtskonstanz 0.0850 g.

| Berechnet für $C_{39}H_{46}O_3N_7Cl . 6\,H_2O$: | Gefunden: |
|---|---|
| 13.44% | 13.23 |

Analyse des wasserfreien Salzes:

0.1491 g Substanz: 0.3672 g $CO_2$; 0.0880 g $H_2O$.
0.1622 g Substanz: 19.5 ccm N (753 mm, 15°).
0.3426 g Substanz: 0.0726 g Ag Cl.

| Berechnet für $C_{39}H_{46}O_3N_7Cl$: | | Gefunden: |
|---|---|---|
| C | 67.25% | 67.17 |
| H | 6.66% | 6.61 |
| N | 14.09% | 14.12 |
| Cl | 5.10% | 5.24 |

### Einwirkung von Salzsäure auf Tris-tolypyryl-tris-methylenamin.

Eine Lösung von 2 g Tris-tolypyryl-tris-methylenamin in 40 g Salzsäure ven 5% wurde zum Sieden erhitzt. Nach ca. 3—4 Minuten wurde die Hälfte der Flüssigkeit abdestilliert, und im Destillat durch folgende Reaktionen der Formaldehyd nachgewiesen:

1. Eine Probe färbte sich auf Zusatz von Morphin und konzentrierter Schwefelsäure violett.

2. In einer anderen Probe verursachten Resorcin und konzentrierte Schwefelsäure Rotfärbung.

Der im Destillierkolben verbliebene Rückstand wurde mit Natronlauge bis zur alkalischen Reaktion versetzt. Es trat sofort ein voluminöser, weißer Niederschlag auf, der das gesamte Gemisch zum Erstarren brachte. Nach dem Absaugen konnte in der Mutterlauge Ammoniak festgestellt werden. Das auf der Nutsche gesammelte und gewaschene Produkt ließ sich aus der fünffachen Menge Alkohol von 80% umkristallisieren und schmolz lufttrocken zwischen 183—186°. Im Trockenschrank bei 120° und im Vakuum über Schwefelsäure nahm es an Gewicht ab. Der Schmelzpunkt lag, nachdem Gewichtskonstanz erreicht war, bei 190°. Die Substanz erwies sich als Methylenbistolypyrin.

0.3654 g lufttrockene Substanz verloren nach zweistündigem Erhitzen bei 120° 0.0299 g $H_2O$.

| Berechnet für $C_{25}H_{28}O_2N_4 . 2\ H_2O$. | Gefunden: |
|---|---|
| 7.97% | 8.18 |

Analyse des wasserfreien Salzes:

0.1249 g Substanz: 0.3292 g $CO_2$; 0.0750 g $H_2O$.
0.1325 g Substanz: 15.2 ccm N (753 mm, 15°).

| Berechnet für $C_{25}H_{28}O_2N_4$: | | Gefunden: |
|---|---|---|
| C | 72.07% | 71.91 |
| H | 6.78% | 6.72 |
| N | 13.46% | 13.47 |

Zum Vergleich wurde das bisher nicht bekannte Methylenbistolypyrin synthetisch aus Tolypyrin und Formaldehyd hergestellt, wobei sich völlige Übereinstimmung ergab.

Bei der Spaltung des Tris-tolypyryl-tris-methylenamins mit kochender Salzsäure waren somit Methylenbistolypyrin, Formaldehyd und Ammoniak bzw. Chlorammonium beobachtet worden.

Methylenbistolypyrin:

$$\begin{array}{cc} \mathrm{N.C_6H_4(CH_3)} & \mathrm{N.C_6H_4(CH_3)} \\ \mathrm{CH_3.N\diagup\diagdown CO} & \mathrm{OC\diagup\diagdown N.CH_3} \\ \mathrm{CH_3.C{=}\!{=}C-CH_2-C{=}\!{=}C.CH_3} & \end{array}$$

5 g p-Tolypyrin wurden in 40 g Wasser gelöst und auf dem Wasserbade mit 5 g Formaldehydlösung von 35% erhitzt. Innerhalb einer halben Stunde trat die Reaktion ein, indem das Ganze zu einem Kristallbrei erstarrte. Die Gesamtausbeute war fast quantitativ. Die aus der fünffachen Menge 80%igem Alkohol umkristallisierte und an der Luft getrocknete Substanz schmolz zwischen 183—186°.

Das Produkt besteht aus feinen, weißen, verfilzten Kristallnadeln. Es ist leicht löslich in Salzsäure, Alkohol, Methylalkohol, Chloroform und löst sich auch reichlich in heißem Aceton, Essigester und Benzol, so daß sich die drei letzteren Lösungsmittel gut zum Umkristallisieren eignen. Völlig unlöslich ist es in Wasser und Äther. Im Vakuum über Schwefelsäure, ebenso wie beim Erhitzen im Trockenschrank nimmt die Substanz an Gewicht ab. Nach zweistündigem Erhitzen bei 120° ist Gewichtskonstanz erreicht. Die vorher weichen Kristallnadeln sind spröde geworden und schmelzen nunmehr bei 190°.

Einheitliche salzsaure Salze konnten nicht erhalten werden.

Unter denselben Bedingungen wie beim Methylenbisantipyrin wurde auch das Methylenbistolypyrin mit schwefliger Säure behandelt. Das Ergebnis war das gleiche; es trat trotz 24stündiger Einwirkung von schwefliger Säure keine Veränderung des Methylenbistolypyrins ein.

## Einwirkung von schwefliger Säure auf Tris-tolypyril-tris-methylenamin.

2 g Tris-tolypyryl-tris-methylenamin wurden mit 20 g Natriumbisulfitlösung und 30 ccm wässeriger schwefliger Säure am Rückflußkühler gekocht. Die Ergänzung der während des Siedens entweichenden schwefligen Säure geschah durch stündliches Einleiten von gasförmiger schwefliger Säure. Bereits nach ca. 3 Stunden war eine fast klare Lösung entstanden. Diese wurde filtriert, auf die Hälfte ihres Volumens eingedampft und im Scheidetrichter mit Chloroform dreimal ausgeschüttelt. Der Chloroformauszug lieferte nach dem Verdunsten einen gelben sirupartigen, beim Reiben mit dem Glasstab erstarrenden Rückstand, der sich in viel heißem Benzin aufnehmen ließ. Durch fraktionierte Kristallisation konnte ein reines, weißes Produkt vom Schmelzpunkt 136—137° erhalten werden. Dasselbe erwies sich als Tolypyrin durch folgende Reaktionen:

1. Eisenchloridlösung färbte die wässerige Lösung tief rot.
2. Salpetrige Säure färbte die wässerige Lösung grün.

Der Mischschmelzpunkt mit Tolypyrin bestätigte weiterhin die Identität:

Homoantipyrin: 

$$\begin{array}{ccc} & N.C_6H_5 & \\ C_2H_5.N & & CO \\ CH_3.C & = & CH. \end{array}$$

Knorr[1]) verweist für die Darstellung von Homoantipyrin auf die von ihm für Antipyrin gegebene Vorschrift. Er läßt also gleiche Gewichtsmengen Methyl-phenyl-pyrazolon und Äthyljodid mit Alkohol ca. 4 Stunden bei 130—160° im Autoklaven erhitzen. Die Ausbeute, die von uns nach dieser Vorschrift wiederholt erzielt wurde, betrug ungefähr 10% der Theorie. Nimmt man nun statt der gleichen die zweieinhalbfache Menge Äthyljodid und erhält man die Temperatur ca. 6 Stunden zwischen 140 und 160°, so steigt die Ausbeute ganz wesentlich. Es konnten aus einem in dieser Weise behandelten Gemisch von 40 g Methyl-phenyl-pyrazolon, 100 g Äthyljodid und 80 ccm Alkohol 22 g Homoantipyrin vom Schmelzpunkt 70—71° erhalten werden, was rund 50% der Theorie entspricht.

Tris-homoantipyryl-tris-methylenamin: $N\begin{cases} CH_2-(C_{12}H_{13}ON_2) \\ CH_2-(C_{12}H_{13}ON_2) \\ CH_2-(C_{12}H_{13}ON_2) \end{cases}$.

Es wurden Lösungen von 2 g Homoantipyrin in 4 g Wasser und 0.23 g Hexamethylentetramin in 2 g Wasser gemischt und mit 0.05 g Salzsäure von 38% versetzt. Dieses Gemisch blieb 24 Stunden stehen. Auf Zusatz von 2 g 15%iger Natronlauge entstand eine teils kristallinische Abscheidung, größtenteils aber fiel eine weiche, fast ölige Masse aus, die beim Reiben mit dem Glasstab allmählich zu einem festen Klumpen erstarrte. Nach dem Absaugen und Trocknen ließ sich das Produkt aus der zwanzigfachen Menge siedendem Methylalkohol umkristallisieren. Die ausgeschiedenen Kristalle wogen nach dem Trocknen an der Luft 1.25 g und schmolzen bei 280°.

Der Körper stellt kleine, weiße, glänzende Kristalle dar, die sich ziemlich schwer in Chloroform, Alkohol und Methylalkohol lösen, und in Aceton, Essigester, Benzol, Äther und Wasser unlöslich sind.

0.1256 g Substanz: 0.3262 g $CO_2$; 0.0786 g $H_2O$.
0.1382 g Substanz: 0.3588 g $CO_2$; 0.0860 g $H_2O$.
0.1064 g Substanz: 13.2 ccm N (764 mm, 14°).
0.1277 g Substanz: 15.9 ccm N (769 mm, 15°).

| Berechnet für $C_{39}H_{45}O_3N_7$: | | Gefunden: | |
|---|---|---|---|
| C | 70.97% | 70.85 | 70.81 |
| H | 6.88% | 7.00 | 6.96 |
| N | 14.87% | 14.89 | 14.93 |

Dieselbe Base konnte auch in der nachstehend beschriebenen Weise aus Homoantipyrin, Formaldehyd und Chlorammonium dargestellt werden:

Es wurden Lösungen von 2 g Homoantipyrin in 4 g Wasser und 0.55 g Chlorammonium in 2 g Wasser gemischt und mit 1 g Formaldehyd-

[1]) Bulletin de la société chimique (3), **15**, 520.

lösung von 35% versetzt. Nach 24 Stunden fiel auf Zusatz von 2 g 15%iger Natronlauge ein teils kristallinischer, teils ölig-harziger Niederschlag aus, dessen Aufarbeitung in der vorstehend angegebenen Weise erfolgte. Der Schmelzpunkt der aus Methylalkohol umkristallisierten Substanz lag bei 280°. Die Ausbeute betrug 1.5 g, war also nach diesem Verfahren um 20% größer als nach dem zuerst beschriebenen.

### Salzsaures Salz des Tris-homoantipyryl-tris-methylenamin:

$$\left.\begin{array}{l}(C_{12}H_{13}ON_2)-CH_2\\(C_{12}H_{13}ON_2)-CH_2\\(C_{12}H_{13}ON_2)-CH_2\end{array}\right\rangle N.HCl.$$

2 g der vorstehend beschriebenen Base wurden in 2.3 g Salzsäure von 5% durch gelindes Erwärmen auf dem Wasserbade gelöst und der freiwilligen Verdunstung überlassen. Es hinterblieb eine kristallinische Masse, die sich nach dem Zerreiben aus der fünfzigfachen Menge Aceton umkristallisieren ließ. Nach dem Trocknen im Exsikkator schmolz das Salz bei 202°.

Es stellt ein feines, weißes, nur wenig hygroskopisches Kristallmehl dar, das sich sehr leicht in Wasser, Chloroform, Alkohol und Methylalkohol, wesentlich schwerer in Aceton und Essigester und gar nicht in Äther löst.

0.1110 g Substanz: 0.2720 g $CO_2$; 0.0652 g $H_2O$.
0.1074 g Substanz: 12.7 ccm N (761 mm, 16°).
0.3701 g Substanz: 0.0750 g AgCl.

| Berechnet für $C_{39}H_{46}O_3N_7Cl$: | Gefunden: |
|---|---|
| C 67.25% | 66.84 |
| H 6.66% | 6.57 |
| N 14.09% | 13.99 |
| Cl 5.10% | 5.10 |

### Einwirkung von Salzsäure auf Tris-homoantipyryl-tris-methylenamin.

2 g Tris-homoantipyryl-tris-methylenamin wurden in 40 g Salzsäure von 5% gelöst und zum Sieden erhitzt. Nach ca. 3 Minuten langem Kochen entstand der Geruch nach Formaldehyd. Der exakte Nachweis des Formaldehyds erfolgte in der Weise, daß ein Teil der Flüssigkeit abdestilliert und das Destillat mit Morphin und Schwefelsäure, sowie mit Resorcin und Schwefelsäure geprüft wurde. Aus dem Rückstand von der Destillation schied sich beim Neutralisieren mit Natronlauge sofort ein weißes Kristallmehl aus. In der davon abgesaugten Flüssigkeit ließ sich Ammoniak nachweisen. Der auf der Nutsche gesammelte und mit Wasser nachgewaschene Niederschlag schmolz lufttrocken zwischen 120—130°. Im Vakuum über Schwefelsäure nahm das Produkt langsam an Gewicht ab. Der Schmelzpunkt lag, als nach fünf Tagen das Gewicht konstant war, bei 105—106°. Die Substanz erwies sich als Methylenbishomoantipyrin.

Analyse der lufttrockenen Substanz:

0.1166 g Substanz; 0.2950 g $CO_2$; 0.0740 g $H_2O$.
0.1240 g Substanz: 13.6 ccm N (766 mm, 15°).
0.2900 g verloren im Vakuum über Schwefelsäure bis zur Gewichtskonstanz 0.0120 g.

| Berechnet für $C_{25}H_{28}O_2N_4 . H_2O$ | | Gefunden: |
|---|---|---|
| C | 69.08% | 69.00 |
| H | 6.96% | 7.12 |
| N | 12.90% | 13.10 |
| $H_2O$ | 4.15% | 4.14 |

Zum Vergleich wurde das bisher nicht bekannte Methylenbishomoantipyrin synthetisch aus Formaldehyd und Homoantipyrin dargestellt, wobei sich völlige Übereinstimmung ergab.

Bei der Spaltung des Tris-homoantipyryl-tris-methylenamins mit kochender Salzsäure waren mithin Methylenbishomoantipyrin, Formaldehyd und Ammoniak bzw. Chlorammonium beobachtet worden.

Methylenbishomoantipyrin:

$$\begin{array}{ccc} & N.C_6H_5 & & N.C_6H_5 & \\ C_2H_5.N & & CO \quad OC & & N.C_2H_5 \\ CH_3.C & = & C - CH_2 - C & = & C.CH_3. \end{array}$$

Es wurden 2 g Homoantipyrin in 2 g Formaldehydlösung von 35% und 4 g 15%iger Salzsäure gelöst und stehen gelassen. Nach 24 Stunden waren reichlich derbe Kristalle abgeschieden. Dies Produkt wurde in Wasser gelöst und mit Natronlauge bis zur alkalischen Reaktion versetzt. Es erfolgte sofort eine kristallinische Ausscheidung. Ausbeute 2.1 g. Schmp. zwischen 120 und 130°.

Aus Essigester kristallisiert das Produkt in kleinen Tafeln. Es ist leicht löslich in Chloroform, Alkohol, Methylalkohol, Essigester und Aceton, schwer in Benzol und sehr wenig in Äther. Allmählich nimmt es im Vakuum über Schwefelsäure an Gewicht ab; erst nach 5 Tagen ist Gewichtskonstanz erreicht. Der Schmelzpunkt sinkt mit der Wasserabnahme bis auf 105—106°. An der Luft nimmt die wasserfreie Substanz schnell ein Molekül Wasser auf und schmilzt dann wieder zwischen 120—130°.

Die 24 stündige Behandlung des Methylenbishomoantipyrins mit schwefliger Säure in der unter Methylenbisantipyrin angegebenen Weise endete gleichfalls mit dem Resultate, daß keine Veränderung eintrat.

Bichlorhydrat des Methylenbishomoantipyrins:

$$CH_2 < \begin{matrix} (C_{12}H_{13}ON_2).HCl \\ (C_{12}H_{13}ON_2).HCl \end{matrix} . 3\, H_2O.$$

2 g Methylenbishomoantipyrin wurden in 10 ccm Salzsäure von 10% heiß gelöst und stehen gelassen. Am nächsten Tage waren reichlich derbe Kristalle ausgeschieden, die sich aus 10%iger Salzsäure umkristalli-

sieren ließen. Die Ausbeute war fast quantitativ. Das lufttrockene Salz schmolz zwischen 200—210°.

0.2082 g Substanz bedurften zur Neutralisation 7.75 ccm $^n/_{10}$ KOH.
0.2078 g Substanz bedurften zur Neutralisation 7.7 ccm $^n/_{10}$ KOH.
0.3054 g Substanz: 1.1610 g AgCl.

| Berechnet für $C_{25}H_{30}O_2N_4Cl_2 . 3\,H_2O$: | Gefunden: | | |
|---|---|---|---|
| Cl 13.06% | 13.20 | 13.14 | 13.06 |

Das Salz stellt eine lockere Kristallmasse dar. Es ist mit stark saurer Reaktion löslich in wenig Wasser. Auf Zusatz von viel Wasser tritt Dissoziation ein, so daß bei hinreichender Verdünnung die freie Base sich vollständig abscheidet. Das Chlor konnte infolgedessen acidimetrisch mit Phenolphthalein als Indikator bestimmt werden. Der Versuch, dem Salze das Kristallwasser im Vakuum über Schwefelsäure zu entziehen, mißlang. Es trat außer Wasser auch Salzsäure aus.

Einwirkung von schwefliger Säure auf Tris-homoantipyryl-tris-methylenamin.

1 g Tris-homoantipyryl-tris-methylenamin wurde mit 15 g Natriumbisulfitlösung und 30 ccm wässeriger schwefliger Säure am Rückflußkühler gekocht. Die Ergänzung der während des Siedens entweichenden schwefligen Säure geschah durch stündliches Einleiten von gasförmiger schwefliger Säure. Nach ca. sieben Stunden war fast alles gelöst. Die nunmehr filtrierte und auf die Hälfte ihres Volumens eingedampfte Lösung wurde im Scheidetrichter mit Chloroform dreimal ausgeschüttelt. Der Chloroformauszug lieferte beim Verdunsten einen dunkelroten Rückstand, der sich teilweise mit heißem Benzin aufnehmen ließ. Beim langsamen Verdunsten des Benzins kristallisierte nach einiger Zeit ein Produkt vom Schmp. 70—71°. Dasselbe erwies sich als Homoantipyrin durch folgende Reaktionen:

1. Eisenchlorid färbte seine wässerige Lösung tief rot.
2. Salpeterige Säure färbte die wässerige Lösung grün.

Der Mischschmelzpunkt mit Homoantipyrin bestätigt weiterhin die Identität.

---

## 24. Über Phenyl-äthanol-amine und Phenyl-nitro-äthanole und ihre Oxy-Derivate.[1]

Von Karl W. Rosenmund.

Seit der Einführung des Adrenalins (Suprarenins) in den Arzneischatz und seit der Erkenntnis seiner Konstitution als Dioxyphenyl-äthanol-methyl-amin hat man sich bemüht, Stoffe ähnlicher Zusammensetzung herzustellen und auf ihre physiologische Wirkung zu prüfen, um die Frage zu entscheiden: Welcher Eigenart des Aufbaues verdankt das Adrenalin seine enorme Wirksamkeit? Andererseits hoffte

[1]) Vgl. Ber. d. D. Chem. Ges., 45, 1034 (1912).

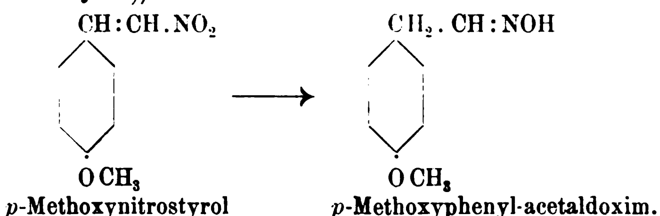
man auch Ersatzstoffe aufzufinden, deren Herstellung weniger mühsam und kostspielig war, als die der oben genannten Verbindung.

Diese Untersuchungen haben gezeigt, daß Dioxyphenyl-äthanolamine die bei weitem stärkste Wirkung haben.

Ihre Darstellung erfolgt nach dem Verfahren der Höchster Farbwerke durch Reduktion von Aminoaceto-brenzcatechin. Boettcher[1]) erhielt die Verbindungen durch Behandeln von Dioxyphenylchlorhydrin mit Aminobasen, jedoch zeigte Mannich[2]), daß bei dieser Reaktion zwei isomere Basen entstehen, die nur schwer von einander zu trennen sind.

In vorliegender Arbeit habe ich einen neuen Weg zur Synthese derartiger Alkoholbasen eingeschlagen in Anknüpfung an meine früheren Arbeiten über Oxy- und Dioxy-phenyläthyl-amine.[3])

Wie ich dort zeigen konnte, bilden die Nitro-styrole ein sehr bequemes Ausgangsmaterial für die Gewinnung von Phenyl-, Oxy-phenyl- und Dioxy-phenyläthyl-aminen, da die Nitrogruppe leicht reduziert wird. Dabei verläuft die Reaktion in zwei Phasen. In der ersten Phase bildet sich aus dem Nitrostyrol das Oxim des entsprechenden Phenylacetaldehyds[3]), z. B.




*p*-Methoxynitrostyrol *p*-Methoxyphenyl-acetaldoxim.

In der zweiten Phase wird das Oxim zum Amin reduziert.

Um zu Phenyl-äthanolaminen zu gelangen, mußte man von Phenylnitroäthanolen ausgehen, die sich von den Nitrostyrolen durch Anlagerung von Wasser ableiten:

$$C_6H_5.CH:CH.NO_2 + H_2O = C_6H_5.CH(OH).CH_2.NO_2.$$

Aliphatische Nitroalkohole waren von Bouveault und Wahl[4]) durch Kondensation von Aldehyden mit Nitromethan dargestellt worden. Bei der Kondensation aromatischer Aldehyde, wie Benzaldehyd, Anisaldehyd, entstanden jedoch stets Nitrostyrole, da die intermediär gebildeten Nitroalkohole unter Wasserabgabe zerfielen.

Nur in einem Falle beobachteten genannte Forscher einen beständigen Nitroalkohol, und zwar bei der Kondensation von Piperonal mit Nitromethan, wo ein Gemisch von Nitrostyrol mit Nitroalkohol erhalten wurde.

Es wurde nun gefunden, daß sich die gesuchten Nitro-alkohole stets und in vorzüglicher Ausbeute bilden, wenn das Reaktionsprodukt eines Aldehyds mit Nitromethan und Alkali vorsichtig mit organischen

[1]) Ber. d. D. Chem. Ges., **42**, 259 (1909).
[2]) Ar. **248**, 127 (1910).
[3]) Ber. d. D. Chem. Ges., **42**, 4778 (1909); **43**, 3418 (1910).
[4]) Siehe auch Bouveault und Wahl, Bl. (3) **29**, 523 (1903).

Säuren zerlegt wird. Am besten eignet sich dazu Essigsäure, weniger gut Ameisensäure und Oxalsäure.

Die meisten Nitroalkohole sind mehr oder weniger gelb gefärbte Öle, die für sich und in Lösung lange Zeit unverändert haltbar sind; mit Mineralsäuren behandelt oder beim Erhitzen zerfallen sie in Nitrostyrole und Wasser.

Von Alkalien werden sie leicht unter Bildung einer farblosen Lösung aufgenommen und können aus dieser durch Essigsäure unverändert abgeschieden werden, durch Mineralsäuren wird Nitrostyrol gebildet. Allzulange Einwirkung von Alkali zersetzt die Verbindungen weitgehend, teils unter Abspaltung von Aldehyd, teils unter Bildung höhermolekularer Verbindungen. In der gleichen Weise vermag man Nitrostyrole durch Auflösen in kalten wässerigen Alkalien und darauffolgender Zersetzung mit Essigsäure in Nitroäthanole zu verwandeln, so daß die Wasser-Anlagerung und -Abspaltung durch einfache Reaktionen nach Belieben vorgenommen werden kann.

Einen interessanten Verlauf nimmt die Reaktion, wenn man Nitrostyrole in Alkohol löst, mit der hinreichenden Menge Alkali versetzt und mit Essigsäure ansäuert. Die nun entstandenen Verbindungen sind keine Nitroalkohole mehr, sondern Nitroäther,

$$C_6H_5 . CH(OR) . CH_2 . NO_2,$$

entstanden durch Anlagerung von Alkohol an die Doppelbindung.

Durch Verwendung anderer Alkohole entstehen die entsprechenden Äther, so z. B. mit Methylalkohol der Methyläther. Auch diese Reaktion läßt sich bequem nach beiden Richtungen, der Alkohol-Anlagerung wie -Abspaltung, verwenden, je nachdem man mit Essigsäure oder Salzsäure ansäuert. Die Reaktion ist gut geeignet zur Darstellung von Nitroalkoholen, bei Verwendung von Aldehyden mit veräthertem Hydroxyl, wie Anisaldehyd, Veratrumaldehyd und Piperonal.

Um entsprechende Verbindungen mit freiem Phenolhydroxyl herzustellen, muß man von den Acylverbindungen der Oxyaldehyde ausgehen und diese dann mittels Alkali mit Nitromethan kondensieren.

Oxybenzaldehyde selbst lassen sich nämlich auf diese Weise nicht in Nitrostyrol- oder Nitroäthanol-Verbindungen überführen, da die sofort eintretende Salzbildung zwischen Phenolhydroxyl und Alkali jede Reaktion der Aldehydgruppe verhindert. Aus diesem Grunde konnte die Kondensation der Acylverbindungen der Oxybenzaldehyde auch nur dann gelingen, wenn die Reaktion zwischen Aldehydgruppe und Nitromethan schneller erfolgt, als die Verseifung der Acylester durch das Alkali.

Da die erstgenannte Reaktion momentan erfolgt, während die zweite zwar kurze, aber immerhin merkbare Zeit beansprucht, so hat man es in der Hand, den Vorgang durch entsprechend bemessene Alkalimengen und Einhalten bestimmter Zeiten so zu leiten, daß man entweder Verbindungen mit offenem oder mit verschlossenem Phenolhydroxyl erhält.

Bringt man beispielsweise *p*-[Carbäthoxyl-oxy]-benzaldehyd mit Nitromethan und Alkali zur Reaktion, so bildet sich momentan das Salz des [*p*-Carbäthoxyl-oxy-phenyl]-nitroäthanols,

$$C_2H_5 . COO . O . C_6H_4 . CH(OH) . CH . NOOK,$$

aus dem man durch sofortiges Ansäuern mit Salzsäure oder Essigsäure das entsprechende Nitro-styrol oder Nitro-äthanol gewinnen kann.

Verwendet man dagegen einen Überschuß (3 Mol.) Alkali und läßt 1—2 Minuten stehen, so wird Äthylkohlensäure abgespalten, und man erhält je nach Wahl der Säure

*p*-Oxy-nitro-styrol oder [*p*-Oxy-phenyl]-nitro-äthanol
$OH . C_6H_4 . CH : CHNO_2$ $OH . C_6H_4 . CH(OH) . CH_2 . NO_2$.

Auf gleiche Weise wurden die vom Vanillin und Protocatechualdehyd sich ableitenden Verbindungen dargestellt.

Während das Oxy- und Dioxy-nitrostyrol und auch das Vanillylnitromethan gut kristallisierende Verbindungen sind, wurden die entsprechenden Nitroäthanole nur als gelber Sirup erhalten, die sich in Alkalien mit intensiver Farbe lösen.

So zeichnete sich das Salz des Vanillinderivats durch eine schöne kirschrote Färbung aus, die selbst bei den geringsten Mengen freien Alkalis noch deutlich sichtbar ist.

Alle diese Nitroalkohole resp. Nitroäther lassen sich durch geeignete Reduktionsmitel, am besten Natriumamalgam und Essigsäure direkt zu Amino-alkoholen resp. Amino-äthern reduzieren.

Bemerkenswert hierbei ist, daß die Reduktion in einer einzigen Reaktion vor sich geht im Gegensatz zu den Nitrostyrolen, bei denen man, entsprechend den beiden eingangs erwähnten Phasen, zwei verschiedene Reduktionsmittel nach einander zur Anwendung bringen muß.

Die Ausbeuten an Amin sind bei den Nitro-äthern ausgezeichnet, hingegen weniger gut bei den Nitro-alkoholen, bei deren Reduktion sich oftmals gut krystallisierende Kondensationsprodukte beobachten ließen. Diese wurden jedoch nicht näher untersucht.

## Experimenteller Teil.

### I. Phenyl-ω-nitro-äthanol, $C_6H_5 . CH(OH) . CH_2 . NO_2$.

5 g frisch destillierter Benzaldehyd und 3 g Nitromethan werden in ca. 20 ccm Alkohol gelöst und unter Kühlung allmählich mit 22 ccm einer Natriummethylatlösung versetzt, die im ccm 0.05 g Natrium enthält. Dabei soll die Temperatur 8° nicht übersteigen. Nach kurzer Zeit scheidet sich das Natriumsalz der neuen Verbindung in Form eines schneeweißen Pulvers aus.

Dasselbe wird abgesaugt, mit Alkohol und Äther gewaschen und in kaltem Wasser gelöst. Die farblose, aromatisch riechende Lösung wird mit verdünnter Essigsäure angesäuert, wobei sich ein gelbes Öl abscheidet. Es wird mit Äther aufgenommen, die ätherische Lösung gewaschen, getrocknet und verdunstet. Das zurückbleibende Öl destilliert bei 15 mm bei 163—165°. Das so gewonnene Öl ist jedoch nie ganz rein, da beim Destillieren ein Teil der Verbindung unter Wasserabspaltung in Nitrostyrol übergeht.

II. α-Methyläther des Phenyl-ω-nitro-äthanols,
$C_6H_5 . CH(OCH_3) . CH_2 . NO_2$.

10 g Nitrostyrol werden in der ausreichenden Menge Methylalkohol gelöst und in der Kälte mit 1¼ Molgew. Natriummethylatlösung versetzt, wobei sich die gelbe Flüssigkeit entfärbt. Nach ca. ½ Minute säuert man vorsichtig mit Essigsäure an, scheidet die neue Verbindung durch Wasser ab und nimmt mit Äther auf. Die gewaschene und getrocknete Ätherlösung hinterläßt nach dem Abdunsten ein schwachgelbes Öl, das bei 15 mm bei 140—141° übergeht.

Die Verbindung ist beständiger als der oben beschriebene Alkohol.

0.1241 g Sbst.: 8.2 ccm N (16°, 762 mm).

$C_9H_{11}NO_3$. Ber. N 7.74. Gef. N 7.83.

Verwendet man zur Zerlegung des Alkalisalzes statt Essigsäure Salzsäure, so wird Nitrostyrol zurückgebildet.

III. *p*-Methoxyphenyl-ω-nitro-äthanol,
$CH_3O . C_6H_4 . CH(OH) . CH_2 . NO_2$.

Die Verbindung entsteht analog dem Phenyl-ω-nitro-äthanol aus 10 g Anisaldehyd, 5.2 Nitromethan und 2 g Natrium in methylalkoholischer Lösung.

Es scheidet sich bei der Reaktion gleichfalls ein weißes Natriumsalz der Verbindung ab, das nach dem Waschen mit Alkohol in Wasser gelöst und mit Essigsäure zersetzt wird.

Das Öl erleidet bei der Destillation eine teilweise Spaltung in *p*-Methoxy-ω-nitro-styrol und Wasser. Mineralsäuren wirken in gleicher Weise.

IV. α-Methyläther des *p*-Methoxyphenyl-ω-nitro-äthanols,
$CH_3O . C_6H_4 . CH(OCH_3) . CH_2 . NO_2$,

entsteht wie die bereits beschriebene analoge Phenylverbindung durch Anlagerung von Natriummethylat an *p*-Methoxy-ω-nitro-styrol und bildet gleich diesem ein gelbes Öl.

V. *p*-Benzyloxy-nitro-styrol, $C_6H_5 . CH_2 . O . C_6H_4 . CH:CH . NO_2$
und [(*p*-Benzyloxy-phenyl)-ω-nitro-äthyl]-methyl-äther,
$C_6H_5 . CH_2 . O . C_6H_4 . CH(OCH_3) . CH_2 . NO_2$.

Die vorstehend beschriebenen Nitroalkohole waren Öle, die teils unbeständig, teils schwierig zu reinigen waren.

Um zu kristallisierten Verbindungen zu gelangen und den Beweis für die angenommene Zusammensetzung zu liefern, wurden die *p*-Benzyloxy-phenyl-Verbindungen hergestellt.

12 g Benzyläther des *p*-Oxybenzaldehyds, Schmp. 72°, werden mit 4 g Nitromethan in Alkohol gelöst und unter Kühlung 1.5 g Natrium in methylalkoholischer Lösung nach und nach hinzugefügt. Das sich ausscheidende Natriumsalz wird durch Wasser in Lösung gebracht und diese dann in überschüssige Salzsäure gegossen.

Das Nitrostyrol scheidet sich als gelbes Pulver aus, das nach zweimaligem Kristallisieren aus Alkohol bei 120° schmilzt.

0.1324 g Sbst.: 9.1 ccm N (17°, 758).

$C_{15}H_{13}NO_3$. Ber. N 5.49. Gef. N 5.55.

Zur Darstellung des α-Methyläthers löst man 1 Molgew. des *p*-Benzyloxy-nitro-styrols in der ausreichenden Menge Methylalkohol, fügt 1½ Molgew. Natriummethylat hinzu und säuert nach ½ Minute mit Essigsäure an.

Beim Verdünnen mit Wasser entsteht eine milchige Trübung; später scheiden sich Kristalle aus, die nach dem Umlösen aus Methylalkohol bei 105—106° schmelzen und weit weniger stark gefärbt sind als die Ausgangssubstanz.

0.1350 g Sbst.: 0.3299 g $CO_2$, 0.0725 g $H_2O$. — 0.1226 g Sbst.: 5.14 ccm N (18°, 753 mm).

$C_{16}H_{17}NO_2$. Ber. C 66.9, H 5.92, N 4.88.
Gef. „ 66.65, „ 6.01, „ 4.87.

### VI. Benzoat des *p*-Oxy-nitro-styrols und des *p*-Oxyphenyl-nitro-äthanols.

Das für die Darstellung obiger Verbindungen notwendige Benzoat des Oxybenzaldehyds wurde in folgender Weise hergestellt:

10 g *p*-Oxybenzaldehyd werden in kaltem Alkohol unter Zusatz der berechneten Menge Kalihydrat gelöst und mit 1 Mol. Benzoylchlorid vermischt. Die Lösung erwärmt sich und scheidet Kaliumchlorid und das Reaktionsprodukt ab. Durch Wasserzusatz wird das Kaliumchlorid in Lösung gebracht und zugleich die Ausscheidung des Benzoyl-oxybenzaldehyds vervollständigt. Das Produkt wird aus Alkohol kristallisiert. Zur Darstellung des Nitrostyrols wurden 12 g des Aldehyds in so viel warmem Alkohol gelöst, daß sich beim Abkühlen nichts mehr ausscheidet, dann fügt man 4 g Nitromethan und hinzu vermischt mit einer Lösung von 1.5 g Natrium in Methylalkohol.

Es scheidet sich sofort ein weißes Pulver ab, das Natriumsalz der Nitrolsäure.

Auf Wasserzusatz geht alles in Lösung.

Das Gemisch wird sofort in 10prozentige Salzsäure, die reichlich Eisstückchen enthält, gegossen, wobei sich das Nitrostyrol als voluminöser, schwach gelb gefärbter Niederschlag ausscheidet. Derselbe wird abgesaugt, gewaschen und aus viel Alkohol kristallisiert.

Die Verbindung kristallisiert in feinen, schwach gelben Nadeln vom Schmp. 153—155°.

Sie ist schwer löslich in Alkohol, Äther und Essigäther.

Um das entsprechende Nitro-äthanol zu erhalten, wird das alkalische Reaktionsgemisch aus Aldehyd, Nitromethan und Natriummethylat mit Essigsäure statt mit Salzsäure angesäuert.

Zu dem Zweck verdünnt man die alkoholische Lösung mit der gleichen Menge Wasser, fügt etwas Eis hinzu und übersättigt mit 25%iger Essigsäure. Die Verbindung scheidet sich mit fast weißer Farbe ab, sie

läßt sich aus Alkohol in glänzenden Schuppen vom Schmp. 127—130° gewinnen. Beim Erhitzen über 130° zersetzt sie sich unter Gasentwicklung.

0.1267 g Sbst.: 0.2905 g $CO_2$, 0.0525 g $H_2O$. — 0.3002 g Sbst.: 12.2 ccm N (19° 760 mm).

$C_{15}H_{13}NO_6$. Ber. C 62.72, H 4.53, N 4.88.
Gef. „ 62.53, „ 4.63, „ 4.75.

VII. Carboxäthyl-Verbindung des Oxy-nitro-styrols und Oxy-phenyl-nitro-äthanols.

Die Verbindungen wurden hergestellt, weil sich infolge der leichten Verseifbarkeit der Carboxäthylgruppe aus ihnen am besten die entsprechenden Verbindungen mit freiem Phenolhydroxyl erhalten lassen mußten.

Den Carboxäthyl-oxy-*p*-benzaldehyd,

$C_2H_5COO.O.C_6H_4CHO$,

erhält man nach den von E. Fischer[1]) für Oxybenzoesäuren angegebenen Methoden aus Oxybenzaldehyd, chlorkohlensaurem Äthyl und Alkali.

Die Verbindung stellt ein farbloses Öl dar, das sich im Vakuum unzersetzt destillieren läßt. Siedep. 170—172° bei 13 mm.

5 g des Aldehyds werden in 20 ccm Alkohol gelöst, mit 1 Mol. Nitromethan vermischt und nach dem Abkühlen auf 0° auf einmal mit 1.2 Mol. Natriummethylat-Lösung versetzt. Dann wird das Ganze in überschüssige Salzsäure gegossen, wobei sich das Nitro-styrol als gelber Niederschlag ausscheidet.

Es ist leicht löslich in heißem, schwerer in kaltem Alkohol und kristallisiert in feinen hellgelben Nadeln vom Schmp. 112—113°. Ausbeute 4 g.

0.1010 g Sbst.: 5.2 ccm N (16°, 763 mm).

$C_{11}H_{11}NO_5$. Ber. N 5.31. Gef. N 6.11.

Verdünnt man in oben beschriebenem Versuch nach erfolgter Kondensation mit Eiswasser und fügt statt Salzsäure Essigsäure hinzu, so scheidet sich ein schwach gelbes Öl ab, das bei längerem Stehen in der Kälte kristallinisch erstarrt.

Aus verdünntem Alkohol kristallisiert, bildet es gelbe Nadeln vom Schmp. 91.5°. Die Verbindung stellt das [Carboxäthyloxy-phenyl]-nitro-äthanol, $C_2H_5.COO.O.C_6H_4.CH(OH).CH_2.NO_2$, dar.

Die Verbindung ist leicht in Alkohol und Äther löslich.

0.1568 g Sbst.: 0.2971 g $CO_2$, 0.0729 g $H_2O$. — 0.1576 g Sbst.: 7.52 ccm N (18°, 759 mm).

$C_{11}H_{13}NO_6$. Ber. C 51.76, H 5.09, N 5.50.
Gef. „ 51.67, „ 5.20, „ 5.59.

VIII. *p*-Oxy-nitro-styrol, $OH.C_6H_4.CH:CH.NO_2$.

Durch Einwirkung kalter Kalilauge auf die Acylverbindungen des Oxynitrostyrols erhält man das Oxynitrostyrol. Es bildet lange derbe

[1]) Ber. d. D. Chem. Ges. **41**, 2875 (1908).

Nadeln, die aus verdünntem Alkohol kristallisiert werden. Schmp. 154 bis 160° unter Zersetzung.

0.1679 g Sbst.: 12.4 ccm N (18°, 751 mm).
$C_8H_7NO_3$. Ber. N 8.49. Gef. N 8.56.

IX. *p*-Oxyphenyl-nitro-äthanol, $OH.C_6H_4.CH(OH).CH_2.NO_2$, entsteht durch kalte Verseifung des Benzoyloxy-phenyl-nitroäthanols. Es wurde in Form eines gelben, nicht kristallisierenden Sirups gewonnen, der nicht weiter gereinigt werden konnte.

X. Benzoylverbindung des Vanillyden-nitro-methan.

Benzoyl-vanillin entsteht aus molekularen Mengen Vanillin, Benzoylchlorid und überschüssigem Pyridin in ätherischer Lösung. Der nach dem Verdampfen des Äthers bleibende Rückstand wird mit verdünnter Kalilauge verrieben, um unverbrauchtes Ausgangsmaterial zu entfernen, dann in Äther gelöst und mit Petroläther gefällt. Das nochmals aus Alkohol kristallisierte Produkt schmilzt bei 75—76°.

2 g der Verbindung werden in 40 ccm Alkohol unter Zusatz von wenig Äther gelöst, die berechnete Menge Nitromethan und dann unter Kühlung 4 ccm 50%iger Kalilauge hinzugegeben. Nach 5—10 Sekunden ist die Kondensation in der Regel beendet, worauf das Gemisch sofort in stark gekühlte 5%ige Salzsäure gegossen wird.

Die Nitrostyrol-Verbindung scheidet sich als feinpulveriger, schwach gefärbter Niederschlag aus, sie wird mehrmals aus Alkohol kristallisiert und bildet feine schwach gelbe Nadeln vom Schmp. 152—155°.

0.2660 g Sbst.: 10.81 ccm N (18°, 761 mm).
$C_{10}H_{13}NO_5$. Ber. N 4.84. Gef. N 4.76.

XI. Vanillyden-nitro-methan.[1])

Erwärmt man obige Verbindung kurze Zeit mit alkoholischer Kalilauge, so wird der Benzoylrest abgespalten, gleichzeitig färbt sich die Lösung schön kirschrot. Durch Ansäuern mit Salzsäure wird das Gemisch intensiv gelb und durch Verdünnen mit Wasser läßt sich das gebildete Vanillyden-nitro-methan abscheiden.

Aus Alkohol kristallisiert, bildet es intensiv gelb gefärbte, derbe Nadeln vom Schmp. 160—164°.

Die Verbindung ist leicht löslich in heißem, schwerer in kaltem Alkohol, wenig löslich in Äther und unlöslich in Petroläther.

Von Wasser wird sie in geringer Menge aufgenommen unter Bildung einer gelben Lösung, die sich mit den geringsten Mengen Alkali rot färbt. Die Reaktion ist so empfindlich, daß längere Berührung mit Glas genügt, um die Färbung hervorzurufen. Die Entstehung der Farbe ist auf Bildung von Salzen des Vanillyl-nitro-äthanols zurückzuführen.

[1]) Siehe auch Knoevenagel und Walter, Ber. d. D. Chem. Ges. **37**, 4502—10 (1904).

0.1534 g Sbst.: 0.3109 g $CO_2$. 0.0636 g $H_2O$. — 0.1354 g Sbst.: 8.4 ccm N (14° 744 mm).

$C_9H_9NO_4$ Ber. C 55.38, H 4.62, N 7.18.
Gef. „ 55.29, „ 4.64, „ 7.23.

### XII. [Carboäthoxy-vanillyden]-nitromethan.

Carboäthoxy-vanillin entsteht durch Einwirkung von chlorkohlensaurem Äthyl auf Vanillin in alkalischer Lösung.

11 g Vanillin werden in 37 ccm doppeltnormaler Natronlauge gelöst und unter Kühlen und Schütteln nach und nach 8.5 g chlorsaures Äthyl zugegeben.

Die Verbindung scheidet sich als weißer Niederschlag ab. Aus Alkohol kristallisiert schmilzt sie bei 71°.

Beim Erhitzen auf 135° tritt lebhafte Kohlensäure-Entwicklung auf, die zurückbleibende Flüssigkeit ist der Äthyläther des Vanillins.

Zur Darstellung des [Carboäthoxy-vanillyden]-nitromethans wird der oben beschriebene Aldehyd mit Nitromethan unter Verwendung von Natriummethylat kondensiert. Die Verbindung ist gelb gefärbt, schwer löslich in Alkohol und schmilzt bei 125°.

0.1906 g Sbst.: 8.5 ccm N (19°, 755 mm).
$C_{12}H_{13}NO_6$. Ber. N. 5.24. Gef. N 5.18.

### XIII. 4-[(Carboxäthyl-oxy)-3-methoxy-phenyl]-nitro-äthanol.

Kondensiert man Carboxäthyl-vanillin und Nitromethan mittels Natriummethylat und säuert das Gemisch mit Essigsäure statt mit Salzsäure an, so entsteht statt der Nitroäthylen-Verbindung das Nitroäthanol in Form eines Öls, das nach einigen Tagen kristallinisch erstarrt.

Beim Verreiben mit Äther geht ein Teil in Lösung, während eine schwach gefärbte Kristallmasse zurückbleibt, die aus Benzol in dicken Nadeln vom Schmp. 84—86° erhalten wird.

Die Verbindung löst sich leicht in Alkohol, schwerer in Äther und kaltem Benzol.

### XIV. Dibenzoat des Protocatechualdehyds.

10 g Protocatechualdehyd werden in kaltem Alkohol gelöst und nach Zugabe der berechneten Menge Kaliumhydroxyd (gleichfalls in alkoholischer Lösung) mit 2 Mol. Benzoylchlorid unter guter Kühlung versetzt. Nach Verbrauch des Benzoylchlorids scheidet man die Dibenzoylverbindung durch Wasserzusatz aus. Dieselbe ist zuerst ölig, kristallisiert aber nach längerem Stehen.

In unreinem Zustande leicht in Alkohol löslich, wird sie wiederholt aus verdünntem Alkohol kristallisiert. In reiner Form ist die Verbindung in kaltem Alkohol ziemlich schwer löslich; sie kristallisiert daraus in Form weißer, zu Rosetten wenig vereinigter Nadeln. Ihr Schmelzpunkt liegt bei 96—97°.

### XV. Dicarbäthoxy-protocatechualdehyd.

Die Verbindung entsteht aus 2 Mol. Protocatechualdehyd, 2 Mol. Kalilauge in wässeriger Lösung und 2 Mol. chlorkohlensaurem Äthyl.

Sie bildet ein farbloses, nicht erstarrendes Öl, das im Vakuum bei 13 mm unzersetzt zwischen 215—217° destilliert.

0.1515 g Sbst.: 0.3075 g $CO_2$, 0.0686 g $H_2O$.
$C_{16}H_{14}O_7$. Ber. C 55.32, H 4.97.
Gef. „ 55.36, „ 5.07.

### XVI. Dibenzoat des 3.4-Dioxy-nitro-styrols,

$$\begin{matrix} C_6H_5.CO.O \\ C_6H_5.CO.O \end{matrix}\!\!>\!C_6H_3.CH:CH.NO_2 = C_{22}H_{15}NO_6.$$

10 g Dibenzoyl-protocatechualdehyd werden in soviel Alkohol gelöst, daß sich bei Zimmertemperatur nichts ausscheidet, dann fügt man 2 g Nitromethan und $1^1/_2$ Mol. Natriummethylat-Lösung hinzu und versetzt das sich schnell braunfärbende Gemisch nach 10—15 Sekunden mit verdünnter Salzsäure im Überschuß.

Dabei oder auf Zusatz von Wasser entsteht eine gelbe Emulsion, welche in Kürze Kristalle ausscheidet.

Die Verbindung wird aus viel Alkohol in feinen, schwach gelben Nadeln vom Schmp. 143—144° erhalten.

0.1882 g Sbst.: 6.24 ccm N (20°, 758 mm).
$C_{22}H_{15}NO_6$. Ber. N 3.6. Gef. N 3.85.

### XVII. Dicarboxäthyl-dioxy-nitrostyrol.

Aus 5 g Dicarboäthoxy-protocatechualdehyd, 1.4 g Nitromethan und 14 ccm 5%iger Natriummethylat-Lösung gemäß dem zuvor beschriebenen Versuch.

Gelbe Nädelchen aus Alkohol vom Schm. 72°.

0.1010 g Sbst.: 0.1913 g $CO_2$, 0.0403 g $H_2O$.
$C_{14}H_{15}NO_8$. Ber. C 51.69, H 4.62.
Gef. „ 51.66, „ 4.46.

### XVIII. Dioxy-nitro-styrol,

$$\begin{matrix} OH \\ OH \end{matrix}\!\!>\!C_6H_3.CH:CH.NO_2 = C_8H_7NO_4.$$

Bei der Kondensation von Dibenzoyl-protocatechualdehyd mit Nitromethan (siehe oben) ist das Salzsäurefiltrat vom Dibenzoyldioxynitrostyrol intensiv gelb bis gelbrot gefärbt. Die Färbung ist durch die Anwesenheit von Dioxy-nitro-styrol bedingt, das aus der Dibenzoylverbindung durch Verseifen entstanden ist. Äthert man die mit viel Wasser verdünnte Lösung aus und läßt den Äther verdunsten, so bleibt ein gelber Sirup zurück, der langsam Kristalle ansetzt. Durch Waschen mit Benzol befreit man diese vom anhaftenden Öl und kristallisiert zuerst aus Wasser, dann aus einer Äther-Ligroin-Mischung um. Die Verbindung bildet gelbe Nadeln oder Blättchen. Beim Erhitzen im Schmelzpunktröhrchen tritt bei

145—148° Dunkelfärbung ein, bei 155—157° schien alles geschmolzen, bei 160° tritt totale Zersetzung unter Gasentwicklung ein.

Will man die Verbindung durch Verseifen des Dibenzoylproduktes herstellen, so ist darauf zu achten, daß die Einwirkung des Alkalis nur kurze Zeit und bei niederer Temperatur stattfindet, sonst tritt weitgehende Zersetzung ein.

1 g Dibenzoyl-dioxy-nitro-styrol werden in so viel Alkohol gelöst, daß bei 10° nichts mehr auskristallisiert, es sind dazu ca. 250 ccm Alkohol erforderlich. Dann fügt man 2—3 ccm 10%ige methylalkoholische Kalilauge hinzu und gießt das Gemisch, das sich sofort tief dunkel färbt, sofort in 10%ige Salzsäure.

Die Lösung wird wie oben angegeben verarbeitet.

Bequemer und vorteilhafter ist die Darstellung des Dioxy-nitrostyrols aus dem oben beschriebenen Carboxäthyl-Derivat.

0.1388 g Sbst.: 0.2631 g $CO_2$, 0.0508 g $H_2O$. — 0.1534 g Sbst.: 10.02 ccm N (13°, 763 mm).

$C_8H_7NO_4$. Ber. C 53.04, H 3.87, N 7.73.
Gef. „ 52.88, „ 4.08, „ 7.65.

XIX. [Dioxy-phenyl]-nitro-äthanol,

$$\begin{matrix}OH\\OH\end{matrix}\!\!>C_6H_3.CH(OH).CH_2.NO_2 = C_8H_9NO_5,$$

und seine Dibenzoyl- und Dicarboxäthyl-Verbindungen.

Säuert man die nach Versuch XV und XVI erhaltenen alkalischen Kondensationsgemische mit Essigsäure statt mit Salzsäure an, so erhält man statt der Nitrostyrole die Nitro-äthanole.

Diese wurden jedoch nur in Form von dicken Ölen erhalten, die nicht kristallisierten, so daß eine Reinigung und Analyse derselben nicht möglich war.

Das Dioxyphenyl-nitro-äthanol wird bei der Kondensation von Acyl-protocatechualdehyd mit Nitromethan erhalten, wenn man einen Überschuß von Alkali verwendet und die Reaktion etwas länger ausdehnt, so daß die Acylgruppen abgespalten werden. Durch Essigsäure entsteht dann das Nitro-äthanol.

Löst man dagegen Diacyl-dioxy-phenyl-nitrostyrole in Alkohol und fügt dann Alkali hinzu, bis die Verseifung stattgefunden hat, so erhält man nach dem Ansäuern mit Essigsäure Alkyläther des Nitroäthanols, entstanden durch Anlagerung des als Lösungsmittel verwendeten Alkohols an die Doppelbindung. Die Verbindungen sind vom Typus der in den Versuchen II, IV, V beschriebenen Nitro-äthanoläther.

Alle diese vom Dioxybenzaldehyd sich ableitenden Nitro-äthanole und -äther sind gegen Alkali weit empfindlicher als die entsprechenden Vanillyl-Verbindungen. Es ist daher bei ihrer Darstellung große Vorsicht erforderlich, vor allem sind höhere Temperaturen dabei zu vermeiden.

Es gelang nicht, diese Verbindungen in reinem kristallisierten Zustande zu erhalten. Der Beweis für die Richtigkeit ihrer Konstitution und Zusammensetzung ist in einzelnen Fällen durch Umwandlung der

Nitrogruppe in die Aminogruppe und Charakterisierung der entstandenen Basen geführt worden.

Näheres findet sich in den entsprechenden folgenden Abschnitten.

### XX. Phenyl-äthanolamin, $C_6H_5.CH(OH).CH_2.NH_2$.

Man löst 4 g frisch dargestelltes Phenyl-nitro-äthanol (Versuch I) in verdünntem Alkohol, gibt etwas Essigsäure hinzu und fügt nach und nach das $2^1/_2$fache der berechneten Menge an 3%igem Natriumamalgam hinzu, wobei man durch Essigsäure-Zusatz dafür sorgt, daß die Flüssigkeit stets schwach sauer ist.

Nach beendeter Reaktion wird die nur noch schwach gefärbte Lösung im Vakuum vom Alkohol befreit und mit Äther geschüttelt, um nicht basische Anteile zu entfernen. Dann scheidet man die Base mit Natronlauge ab und nimmt sie in Äther auf.

Die getrocknete Ätherlönng wird dann mit alkoholischer Salzsäure übersättigt, wobei sich eine ölige Ausscheidung bildet, die später teilweise kristallisiert.

Beim Behandeln mit Aceton wird der ölige Anteil gelöst, während die Kristalle zurückbleiben. Diese sind schwer löslich in Wasser und besitzen den Schmp. 217—218°. Die Verbindung, die nur schwach basische Eigenschaften zeigt, wurde nicht näher untersucht:

In der Acetonlösung befindet sich des Phenyl-äthanol-amin-Chlorhydrat, das durch Äther wieder ölig abgeschieden wird.

Es gelang nicht, das Salz zur Kristallisation zu bringen in Übereinstimmung mit den Angaben von Holsborn[1]), der gleichfalls kein kristallisiertes Chlorhydrat der Base erhielt.

Zur Identifizierung der Verbindung wurde das Chlorhydrat mit Alkali und Benzoylchlorid behandelt, wobei die von Holzberg beschriebene Benzoylverbindung erhalten wurde. Diese schmilzt nach mehrmaliger Kristallisation aus Alkohol bei 147° (Holsborn 144—145°).

Bei Verwendung von Aluminiumamalgam statt Natriumamalgam ist der Reaktionsverlauf derselbe. Auch hierbei entsteht neben dem Phenyläthanolamin beim Behandeln des Reduktionsproduktes mit Salzsäure die bei 217—218° schmelzende Verbindung.

### XXI. α-Methoxy-phenyl-äthylamin, $C_6H_5.CH(OCH_3).CH_2.NH_2$.

Die Verbindung entsteht durch Reduktion des α-Methoxy-phenyl-nitro-äthans (Versuch II). Vorteilhaft verwendet man für die Reduktion nicht reines α-Methoxy-phenyl-nitro-äthan, sondern reduziert direkt die Lösung, welche beim Behandeln von ω-Nitro-styrol mit Methylalkohol und Alkali entsteht.

2 g ω-Nitrostyrol werden in Methylalkohol gelöst, $1^1/_2$ Mol. Natrium-methylat-Lösung zugegeben und nach $^1/_2$ Minute, während der sich die gelbe Lösung entfärbt hat, mit Essigsäure angesäuert. Dann fügt man nach und nach 100 g 3%iges Natriumamalgam hinzu und reduziert unter

[1]) Berichte d. D. Chem. Ges. 37, 2473 (1904).

Kühlen und Essigsäurezusatz. Die Aufarbeitung geschieht wie beim Phenyläthanolamin.

Die Ausbeute an reinem Chlorhydrat der Base ist ca. 80%. Es ist schwer löslich in Aceton, aus dem es in weißen Nadeln kristallisiert, sehr leicht löslich in Wasser und Alkohol. Der Schmp. ist 158—159°.

0.1088 g Sbst.: 5.71 ccm $^{n}/_{10}$-$NO_3Ag$. — 0.1792 g Sbst.: 11.66 ccm N (20°, 767 mm).

$C_9H_{14}NOCl$. Ber. Cl 18.93, N 7.47.
Gef. „ 18.66, „ 7.65.

XXII. β-[*p*-Methoxy-phenyl]-*α*-äthoxy-äthylamin, $CH_3O.C_6H_4.CH.(OC_2H_5).CH_2.NH_2 = C_{11}H_{17}NO_2$.

Die Verbindung entsteht durch Reduktion des *p*-Methoxy-*α*-äthoxy-phenyl-ω-nitroäthans, das durch Anlagerung von Äthylalkohol an *p*-Methoxy-nitrostyrol gewonnen wird.

2 g *p*-Methoxy-nitrostyrol werden in warmem Alkohol gelöst, die Lösung auf Zimmertemperatur abgekühlt und alkoholische Kalilauge (1½ Mol. KOH) zugefügt, bis Entfärbung eintritt, dann fügt man Essigsäure bis zur sauren Reaktion hinzu und verdünnt mit Wasser. Eine auftretende Trübung bringt man mit wenig Alkohol zum Verschwinden und läßt dann die Lösung einige Zeit stehen, wobei meist eine geringe Menge *p*-Methoxy-nitro-styrol in feinen Blättchen auskristallisiert. Das Filtrat wird mit 60—70 g 3%igem Natriumamalgam in kleinen Portionen versetzt, wobei fast gar keine Wasserstoffentwicklung eintritt, dieselbe wird erst zum Schluß der Reaktion lebhafter.

Dann fügt man etwas Salzsäure und Wasser hinzu und äthert aus, um nicht-basische Anteile zu entfernen, dann wird mit Natronlage übersättigt und die abgeschiedene Base in Äther aufgenommen.

Aus der Ätherlösung, die stark alkalisch reagiert, wird die Base mit Salzsäure ausgeschüttelt und die Lösung verdunstet. Es hinterbleibt ein schwach gefärbter Sirup, der allmählich kristallisiert.

Versetzt man die ätherische Lösung der Base mit alkoholischer Salzsäure und etwas Aceton, so erhält man sofort weiße Kristalle. Das Chlorhydrat der Base löst sich leicht in Wasser, schwer in Aceton, es schmilzt bei 173—175° und zersetzt sich bei 182°.

0.1158 g Sbst.: 0.0722 g AgCl. — 0.1512 g Sbst.: 8.02 ccm N (21°, 761 mm). — 0.1022 g Sbst.: 0.2126 g $CO_2$, 0.0715 g $H_2O$.

$C_{11}H_{18}NO_2Cl$. Ber. C 57.02, H 7.77, N 6.05, Cl 15.2.
Gef. „ 56.74, „ 7.83, „ 6.16, „ 15.42.

Die Ausbeute beträgt bis 80% des Ausgangsmaterials.

XXIII. Methyläther des [*p*-Methoxy-phenyl]-äthanolamins, $CH_3O.C_6H_4.CH(OCH_3).CH_2.NH_2$.

1 g *p*-Methoxy-nitrostyrol wird in Methylalkohol gelöst, 1½ Mol. Natriummethylat-Lösung zugegeben und nach Entfärbung mit Essigsäure angesäuert. Reduktion und Aufarbeitung geschieht wie in Versuch XXII.

Das Chlorhydrat der Base (0.85 g) wird aus Aceton unter Zusatz einiger Tropfen Wasser in Form weißer Nadeln vom Schmp. 165—166.5° erhalten. Die Zersetzung erfolgt bei 186—187°.

0.1121 g Sbst.: 0.0728 g AgCl. — 0.1310 g Sbst.: 7.14 ccm N (18°, 753 mm).

$C_{10}H_{16}NO_2Cl$. Ber. Cl 16.32, N 6.44.
Gef. „ 16.10, „ 6.40.

Dieselbe Verbindung entsteht, wenn man zu der methylalkoholischen Lösung statt der Natriummethylat-Lösung wässerige 15%ige Kalilauge hinzufügt.

XXIV. [*p*-Methoxy-phenyl]-äthanolamin,
$CH_3O.C_6H_4.CH(OH).CH_2.NH_2$.

Da, wie im vorhergehenden Versuch gezeigt wurde, Nitrostyrole in alkoholischer Lösung stets den Alkohol des Lösungsmittels addieren, auch wenn man wässerige Alkalilösungen zufügt und andererseits Nitrostyrole in rein wässerigen Alkalilösungen sich nur sehr langsam auflösen, so muß man zwecks Darstellung der Äthanolamine von den bei der Kondensation von Aldehyden mit Nitromethan entstehenden Nitroalkoholen resp. deren Salzen ausgehen.

Zu dem Zwecke löst man das nach Versuch III entstehende Natriumsalz des *p*-Methoxyphenyl-nitro-äthanols nach dem Waschen mit Alkohol und Äther in Eiswasser, fügt Essigsäure bis zur sauren Reaktion hinzu und bringt das ausgeschiedene Nitroäthanol durch Alkoholzusatz in Lösung.

Diese Lösung wird nun, wie vorher beschrieben, reduziert und das [Methoxy-phenyl]-äthanolamin mit Äther ausgeschüttelt. Um alles Amin zu gewinnen, ist 5—6maliges Ausschütteln erforderlich.

Aus der mit Kaliumcarbonat getrockneten Ätherlösung fällt gasförmige Salzsäure ein Öl, das nach längerer Zeit kristallisiert.

Aus Aceton mit wenig Wasser kristallisiert die Verbindung in weißen Nadeln vom Schm. 171—172°.

Ein Gemisch des Salzes mit dem Chlorhydrat des *p*-Methoxyphenyl-α-äthoxy-äthylamins (Schmp. 175—176°), Versuch XXII, schmolz bereits bei 153°.

0.1513 g Sbst.: 0.1068 g AgCl. — 0.1438 g Sbst.: 8.42 ccm N (17°, 762 mm).

$C_9H_{14}NO_2Cl$. Ber. Cl 17.45, N 6.88.
Gef. „ 17.31, „ 6.91.

Methyläther des [Dimethoxy-phenyl]-äthanolamins,
$(CH_3O)_2C_6H_3.CH(OCH_3).CH_2.NH_2$.

1 Tl. 3.4-Dimethoxy-nitrostyrol[1]) wird in 200 Tln. Methylalkohol gelöst und durch Zusatz von $1^1/_2$—2. Mol. Natriummethylat-Lösung in den Trimethyläther des 3.4-Dioxyphenyl-nitro-äthanols übergeführt.

[1]) Berichte d. D. Chem. Ges. **43**, 3415 (1910).

Man erhält denselben nach Verdunsten des Alkohols im Vakuum und Ausäthern des Rückstandes als gelbes Öl, das sich nicht unzersetzt im Vakuum destillieren läßt. Es wird im ungereinigten Zustande in verdünntem Alkohol gelöst und mit Natriumamalgam bei Gegenwart von Essigsäure reduziert. Ist die Reduktion beendet, so wird der Alkohol im Vakuum verjagt, die Lösung mit Äther, dann mit Essigäther ausgeschüttelt, schließlich mit Kalilauge übersättigt und wiederholt mit Essigäther extrahiert. Die Essigätherlösung der Base wird mit Kaliumcarbonat getrocknet, mit Äther gemischt und mit alkoholischer Salzsäure gefällt. Dabei scheidet sich das Chlorhydrat der Base zuerst ölig, dann in Form weißer Nädelchen ab.

Dieselben kristallisieren aus heißem, schwach wasserhaltigem Aceton und zeigen den Schm. 165° unter Zersetzung.

Dieselbe Verbindung ist von C. **Mannich** und P. **Neumann** aus α-Methoxy-ω-bromäthyl-3.4-dimethoxy-benzol und Ammoniak dargestellt worden und als Trimethyläther des Arterenols beschrieben.[1]) Der von ihnen angegebene Schmelzpunkt des Chlorhydrats ist 167°.

0.1051 g Sbst.: 4.31 ccm $^n/_{10}$-$NO_3Ag$. — 0.1694 g Sbst.: 8.11 ccm N (13° 759 mm).

$C_{11}H_{18}NO_3Cl$. Ber. Cl 14.35, N 5.66.
Gef. „ 14.54, „ 5.60.

### [Dimethoxy-phenyl]-äthanolamin, $(CH_3O)_2.C_6H_3.CH(OH).CH_2.NH_2$.

Man bringt 2 g Veratrumaldehyd mit 0.8 g Nitromethan und 15 ccm 5%ige Natriummethylat-Lösung zur Reaktion, saugt das ausgeschiedene Natriumsalz des Dimethoxyphenyl-nitro-äthanols ab, wäscht es mit Alkohol und zerlegt es dann mit verdünnter Essigsäure. Die Lösung wird dann mit Natriumamalgam reduziert und die Base analog der zuvor beschriebenen gewonnen.

Das Chlorhydrat kristallisert aus Aceton in Blättchen vom Schmp. 163°.

0.1013 g Sbst.: 4.9 ccm $^n/_{10}$-$NO_3Ag$. — 0.1295 g Sbst.: 6.78 ccm N (18°, 760 mm).

$C_{10}H_{16}NO_3Cl$. Ber. Cl 15.12, N 5.98.
Gef. „ 15.3, „ 6.12.

### [Dioxy-phenyl]-äthanolamin, $(OH)_2C_6H_3.CH(OH).CH_2.NH_2$.

5 g Dicarboxäthyl-protocatechualdehyd wurden mit 1.9 g Nitromethan in wenig Alkohol gelöst und mit der vierfachen Menge Äther versetzt. Dann löst man 1.5—2 Mol. Natrium in 10—15 ccm Methylalkohol, verdünnt die Lösung mit Äther, so lange sie noch klar bleibt und gibt sie zu der gut gekühlten Lösung I. Es entsteht ein gelber, an der Luft schnell dunkelnder Niederschlag, das Natriumsalz des [Dicarbäthoxy-dioxy-phenyl]-nitro-äthanols. Dieses wird schnell abgesaugt, mit Äther gewaschen

[1]) Arch. Pharm. 248, 150 [1910].

und am besten unter Äther in eine Wulffsche Flasche gebracht, durch die man Wasserstoff leitet. Man kühlt gut ab und fügt eine gleichfalls gut gekühlte, zuvor ausgekochte Lösung von 4.5 Mol. Natronhydrat in 20 ccm Wasser hinzu und sorgt dafür, daß die feste Substanz schnell in Lösung geht. Sobald dies geschehen ist, säuert man mit Essigsäure an und führt das entstandene Dioxyphenyl-nitro-äthanol durch Schütteln in den Äther über. Dasselbe bildet einen gelben, nicht kristallisierenden Sirup, der direkt auf Amin verarbeitet wurde.

Zu dem Zwecke löst man ihn in Alkohol, fügt etwas Wasser und Essigsäure hinzu und reduziert mit Natriumamalgam. Nach erfolgter Reduktion äthert man die Lösung aus, um nichtbasische Bestandteile zu entfernen, fügt wenig Salzsäure hinzu und dampft bei niederer Temperatur im Vakuum ein.

Den Rückstand nimmt man mit Wasser auf und fällt mit Bleiacetat und Ammoniak. Den Niederschlag zersetzt man mittels Schwefelwasserstoff und dampft das Filtrat, in dem die Base enthalten ist, mit wenig Salzsäure im Vakuum ein, nimmt nochmals mit Alkohol auf und fällt mit Äther. Da die Fällung, die aus salzsaurem [Dioxy-phenyl-] Äthanolamin bestand, nicht kristallisierte, wurde sie nochmals mit Bleiacetat und Ammoniak gefällt und wie oben weiter behandelt. Auch jetzt ist die Verbindung noch sehr unrein. Sie löst sich leicht in Wasser; aus der Lösung fällt Ammoniak die freie Base aus. Dieselbe löst sich in Kalilauge wie in Säuren leicht auf.

Mit Eisenchlorid gibt die salzsaure Verbindung intensiv die Brenzcatechin-Reaktion.

Da es nicht gelang, die Substanz genügend zu reinigen, um ihre quantitative Zusammensetzung zu ermitteln, wurde sie auf ihre physiologische Wirksamkeit geprüft.

Herr Prof. Franz Müller von der Landwirtschaftlichen Hochschule zu Berlin war so liebenswürdig, die physiologische Prüfung zu übernehmen, wofür ich ihm auch an dieser Stelle meinen besten Dank sage.

Es zeigte sich, daß die Verbindung außerordentliche Wirkung auf den Blutdruck ausübt, so daß es als erwiesen gelten kann, daß dieselbe tatsächlich Dioxyphenyl-äthanolamin ist.

Es sei noch bemerkt, daß die Ausbeute an dieser Verbindung stark schwankt, daß sie aber stets recht gering war. Im besten Falle betrug sie ca. 5% des angewandten Aldehyds.

---

## 25. Über die Verkettung des Koffeins mit Phenolen.

Von A. Baumann.

Emil Fischer teilt in den Berichten der Chemischen Gesellschaft vom Jahre 1881, Bd. 14, 1, S. 640 Arbeitsergebnisse über ein Kondensationsprodukt von Bromkoffein und Äthylalkohol mit, bei dem das in 8-Stellung des Purinkernes befindliche Bromatom des Koffeinmonobromids ausgetauscht ist gegen die Äthoxylgruppe, und gibt ihm die Konstitutionsformel

```
CH3—N—CO CH3
    |    |    |
   OC   C—N—C—OC2H5
    |    ||   //
CH3—N—C—N
```

Die Herstellung desselben erfolgt durch Umsetzung von Kaliumäthylat mit Bromkoffein nach der Gleichung:

$$C_8H_9O_2N_4Br + C_2H_5OK = KBr + C_8H_9O_2N_4(OC_2H_5).$$

1890 stellte G. Magnanini-Modena[1]) auf analoge Weise eine Verbindung von Koffein mit Amylalkohol her, und ebenso eine solche von Phenol und Koffein, welchen Kondensationsprodukten ihrer Zusammensetzung nach die Namen Amyloxykoffein und Phenoxykoffein zukommen. Über die Darstellung des letzteren finden sich in der Literatur nur unzulängliche Angaben, über die Eigenschaften der Verbindung verlautet fast nichts.

A. J. Ultée hat dann ebenfalls Versuche unternommen, Phenole mit Koffein zu verketten. Er beschreibt[2]) von diesen zwei Additionsprodukte, die er durch Vermischen äquimolekularer Mengen der Komponenten in warmer, konzentrierter, wässeriger Lösung erhalten hat, nämlich ein Koffein-Pyrogallol von der Formel $C_8H_{10}O_2N_4 . C_6H_6O_3 + 4\,H_2O$, und ein Koffein-Phloroglucin $C_8H_{10}O_2N_4 . C_6H_6O_3 + 2\,H_2O$.

Auch Hagers Handbuch der Pharmazeutischen Praxis 1902, I. Bd., S. 913 führt zwei derartige Additionsprodukte auf, die dargestellt werden durch Auflösen von Koffein in der berechneten Menge geschmolzenem Phenol und die unter die Arzneimittel Eingang gefunden haben, nämlich ein Koffeo-Phenol $C_8H_{10}O_2N_4 . C_6H_6O + 2\,H_2O$ (Mol. Gew. 306) und ein Koffeo-Resorzin von der Zusammensetzung $C_8H_{10}O_2N_4 . C_6H_6O_2 + H_2O$ (Mol.-Gew. 322).

Den vorliegenden Literaturangaben über die Einwirkung von Phenolen auf Koffein sind sichere Anhaltspunkte für die Darstellung nicht zu entnehmen. Anscheinend verlaufen die Reaktionen nicht einheitlich. Es erschien deshalb lohnend und aussichtsvoll, die Reaktionsfähigkeit der Phenole gegenüber dem Koffein systematisch durchzuprüfen.

Mir wurde daher von Herrn Professor Dr. Thoms die Aufgabe gestellt, verschiedene Phenole mit Koffein zu verketten. Auch war es von Interesse festzustellen, wie die Spaltung solcher Körper verlaufen würde. Vom Äthoxykoffein weiß man, daß es beim Behandeln mit Salzsäure neben Hydroxykoffein Äthylchlorid liefert.

Außer den bekannten Phenolen wurden dann noch zwei Phenolkarbonsäuren und der Methylester einer derselben in die Versuchsreihe mit einbezogen.

Zuerst stellte ich mir als Ausgangskörper für meine Arbeiten Chlorkoffein her. Von den verschiedenen Vorschriften, die für die Darstellung

---

[1]) Ber. d. D. Chem. Ges. XXV, 3. S. 45.

[2]) Chem. Zentralblatt vom Jahre 1910, I., 81. Jahrg., S. 519, Originalveröff. Chem. Weekblad, 7, 32—34.

des von Rochleder zuerst erhaltenen Chlorkoffein existieren, erwies sich die von E. Fischer in den Annalen der Chemie, Bd. 221, S. 336 veröffentlichte als die beste.

Über die Darstellung des Phenoxykoffeins stand mir die Originalveröffentlichung nicht zur Verfügung, sondern nur ein kurzes Referat in den Berichten der Deutschen Chemischen Gesellschaft vom Jahre 1892, Bd. 25, 3, S. 45 von folgendem Wortlaut: „Chlorkoffein löst sich in der Wärme in wässerig-alkalischer Phenollösung auf. Nach dem Verdünnen der Lösung fällt überschüssiges Alkali — Phenoxykoffein, welches aus heißem Wasser kristallisiert wird. Schmelzpunkt 143°."

Nach dieser Vorschrift gelang mir die Herstellung des Stoffes nicht. Ich beschreibe im experimentellen Teile der Arbeit zwei andere Darstellungsmethoden, die das gewünschte Ergebnis lieferten. Nach einer dieser Methoden läßt sich das Phenoxykoffein durch langes Kochen von Chlorkoffein in wässerig-alkalischer Lösung erhalten, bei der andern, die allerdings rascher verläuft, muß unter Druck erhitzt werden.

Bei anderen einwertigen Phenolen gelingt die Kondensation nur unter zum Teil recht erheblichem Druck, während bei den herangezogenen zweiwertigen Phenolen wieder bloßes Kochen genügt, ja sogar beim Erhitzen unter Druck starkes Verschmieren der Substanzen stattfindet und die Ausbeute sehr verschlechtert wird.

Neben der Dauer der Einwirkung und der Höhe der Temperatur mußte in jedem einzelnen Fall auch das Lösungsmittel und das Optimum der für die Darstellung anzuwendenden Alkalimenge ermittelt werden. Während die Bildung der meisten der später zu beschreibenden Produkte in wässeriger Lösung gelang, ergaben wiederum einige andere bessere Ausbeuten in Xylollösung. Das durch Verkettung von Thymol mit Koffein zu bildende Präparat konnte aus Wasser überhaupt nicht erhalten werden. Alkohol war als Lösungsmittel deshalb ausgeschlossen, weil bei dessen Verwendung Äthoxykoffein entsteht.

Es schien nicht unmöglich, daß es sich bei der Herstellung des Phenoxykoffeins und anderer Verbindungen des Koffeins mit Phenolen nicht um eine Reaktion zwischen Chlorkoffein und Phenolen handle, sondern um eine solche zwischen 1,3,7-Trimethyl-2,6-dioxy-8-hydroxypurin (Hydroxykoffein) und Phenol, so daß z. B. Phenoxykoffein erst entsteht, wenn sich Hydroxykoffein fertig gebildet hat. Diese Möglichkeit fand ich jedoch durch dahingehende, von mir angestellte Versuche nicht bestätigt.

Zwar bildet sich, wie E. Fischer schon im 3. Band des 28. Jahrgangs der Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft S. 2486 erwähnt, bei längerem Kochen von Chlorkoffein in wässerig-alkalischer Lösung Hydroxykoffein. Aber Versuche, Hydroxykoffein mit Phenol zu kondensieren, gelangen mir weder durch stundenlanges Kochen beider, noch bei mehrstündiger Anwendung von hoher Temperatur und Druck im Einschlußrohr. Diese Versuche wurden, sei es mit oder ohne Zusatz von Alkali zu der wässerigen Lösung der zwei Stoffe, mit demselben negativen Resultat unternommen. Ich erhielt in jedem Falle Hydroxykoffein neben Phenol zurück. Kondensation trat nicht ein.

Beim Arbeiten mit den drei zweiwertigen Phenolen ergab sich die immerhin bemerkenswerte Tatsache, daß Stoffe, bei denen beide Hydroxylgruppen des Phenols durch Koffeinreste besetzt waren, neben Stoffen entstanden, die noch je eine freie Hydroxylgruppe enthielten, daß also geringe Mengen des Kondensationsproduktes von 1 Molekül Phenol und 2 Molekülen Koffein (Diverbindung) neben der Monoverbindung erhalten wurden, selbst wenn die für die Bildung der Monoverbindung gerade benötigten Mengen angesetzt wurden.

Ein Analogon fand ich in Winthers „Patente der Organischen Chemie", Bd. 1, S. 1115, Patentanspruch der Farbwerke vorm. Meister, Lucius u. Brüning in Höchst a. M. Es entsteht danach nämlich Dikoffeinäthylendiamin, wenn nach der, für die allein bezweckte Darstellung des Koffeinäthylendiamins angewendete Menge Chlorkoffein das Entstehen von ausschließlich Monokoffeinäthylendiamin erwartet werden müßte.

Zur rationellen direkten Darstellung der Diverbindung gebe ich im nachfolgenden ebenfalls ein Verfahren an.

Noch zu erwähnen habe ich, daß die Darstellung der Paraverbindungen immer glatter verlief als die der Ortho- und Metaverbindungen. So gelang auch die Kondensation von p-Oxybenzoësäure mit Chlorkoffein sehr glatt, während die Verkettung von o-Oxybenzoësäure und auch von Salicylsäuremethylester mit Chlorkoffein ergebnislos versucht wurde.

## Übersicht der von mir hergestellten Koffeinderivate.

Guajakolverbindung des Koffeins

$= C_{15}H_{16}O_4N_4$

Thymolverbindung

$= C_{18}H_{22}O_3N_4$

Orthokresolverbindung

$= C_{15}H_{16}O_3N_4$

Metakresolverbindung

$= C_{15}H_{16}O_3N_4$

Parakresolverbindung

—N—C—O—$C_6H_4$—$CH_3$ (—N) $= C_{15}H_{16}O_3N_4$

Eugenolverbindung

$OCH_3$

—N—C—O—$C_6H_3$—$CH_2$—$CH=CH_2$ (—N) $= C_{18}H_{20}O_4N_4$

Carvacrolverbindung

$CH_3$

—N—C—O—$C_6H_3$ (—N) $C_3H_7$ $= C_{18}H_{22}O_3N_4$

Brenzkatechinmonokoffeinverbindung

OH

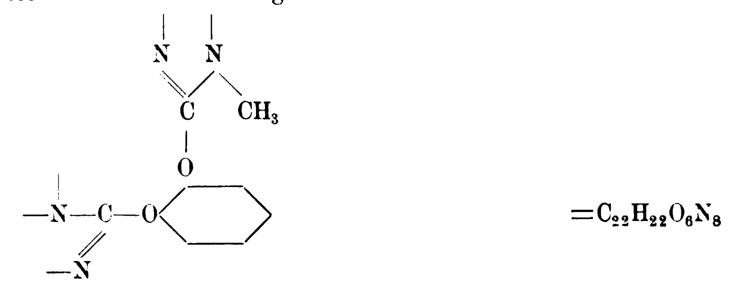
—N—C—O—$C_6H_4$ (—N) $= C_{14}H_{14}O_4N_4$

Acetylderivat der Brenzkatechinmonokoffeinverbindung

$OOCCH_3$

—N—C—O—$C_6H_4$ (—N) $= C_{16}H_{16}O_5N_4$

Brenzkatechindikoffeinverbindung



$= C_{22}H_{22}O_6N_8$

Resorcinmonokoffeinverbindung

OH

—N—C—O—$C_6H_4$ (—N) $= C_{14}H_{14}O_4N_4$

Acetylderivat der Resorcinmonokoffeinverbindung

$= C_{16}H_{16}O_5N_4$

Resorcindikoffeinverbindung

$= C_{22}H_{22}O_6N_8$

Hydrochinonmonokoffeinverbindung

$= C_{14}H_{14}O_4N_4$

Acetylderivat der Hydrochinonmonokoffeinverbindung

$= C_{16}H_{16}O_5N_4$

Hydrochinondikoffeinverbindung

$= C_{22}H_{22}O_6N_8$

Paraoxybenzoësäureverbindung

$= C_{15}H_{14}O_5N_4$

### Spaltung der Alkyl- bzw. Phenylderivate mit Salzsäure.

Während das von E. Fischer beschriebene Aethoxykoffein durch warme verdünnte Salzsäure außerordentlich leicht in Chloräthyl und Hydroxykoffein gespalten wird nach der Gleichung:

$$C_8H_9O_2N_4 . OC_2H_5 + HCl = C_2H_5Cl + C_8H_9O_2N_4 . OH,$$

scheinen die dem Aethoxykoffein analogen Kondensationsprodukte von Phenolen und Koffein recht beständig gegenüber heißer Salzsäure zu

sein. Um Spaltung herbeizuführen, war wenigstens bei Phenoxykoffein und dem Thymolderivat stundenlanges Erhitzen mit 38% Salzsäure bei hoher Temperatur und Druck erforderlich. Dann erst trat Spaltung ein, und zwar entstanden Hydroxykoffein und das betreffende Phenol.

Die Spaltung durch alkoholisches Kali, ebenfalls an Thymoxy- und Phenoxykoffein durchgeführt, verlief mit demselben Resultat wie die Spaltung mit Salzsäure. Sie trat aber schon ziemlich rasch durch Kochen ein.

Phenoxykoffein wurde außerdem noch mit wässerigem Alkali gespalten. Die Spaltung geht in wässeriger Natronlauge langsamer vor sich als in alkoholischer Lauge, sonst aber in demselben Sinne. Andere Spaltprodukte als die erwähnten wurden nicht gefaßt.

## Physiologische Wirkung der Koffeinderivate.

Zu Aethoxykoffein bemerkt die Real-Enzyklopädie der gesamten Pharmazie, I. Bd., S. 306:

Anwendung: Das durch die Einführung der Aethoxylgruppe in das Koffein dargestellte Aethoxykoffein ist ein Narkotikum. Es wirkt zwar Herzschlag und Blutdruck steigernd wie Koffein, aber zugleich narkotisch. Man gibt es in Gaben von 0.20 g bei Migräne und Trigeminusneuralgie. Subkutane Injektionen wirken nach Ceola anästhesierend. Höchstgabe 0.30 g. Große Dosen verursachen Magenstörungen, Krampf, Nausea, sowie Schwindelgefühle und Kollaps. (Nach Filehne und Dujardin-Beaumetz.)

Zu Coffeinum phenylicum, Coffein-Phenol, Koffeo-Phenol- und Coffeinum resorcinicum, Koffein-Resorzin, Koffeo-Resorzin sagt Hagers Handbuch der Pharmazeutischen Praxis 1902, I. Bd., S. 913:

Anwendung: Zu subkutanen Injektionen. Es ist leicht löslich in Wasser und nicht ätzend und vereinigt in sich die Wirkungen der Karbolsäure und des Koffeins.

Die physiologische Prüfung der von mir dargestellten Phenol-Koffeinderivate ist noch nicht abgeschlossen.

## Experimenteller Teil.

### Darstellung des Chlorkoffeins.

Die folgenden Ausführungen lehnen sich mit eigenen Zusätzen und Erweiterungen an die von E. Fischer gegebene Vorschrift an.[1])

Ein Teil Koffein wird fein zerrieben, durch Trocknen bei 100—120° vom Kristallwasser befreit und hierauf mit 8 Teilen reinem und trockenem Chloroform in einem Rundkolben am Rückflußkühler auf dem Wasserbade erwärmt. Auch Rundkolben und Kühler sind vor der Operation zu trocknen. Durch die siedende Lösung leitet man dann einen kräftigen, völlig trockenen Chlorstrom. Nach kurzer Zeit beginnt in der Chloroformlösung eine reichliche Abscheidung von salzsaurem Koffein, das sich gleich beim Entstehen zu einer kompakten Kristallmasse zusammenballt. Aus

[1]) Annal. Band 221, S. 336.

dem Grunde empfiehlt es sich, das Einleitungsrohr so weit wie möglich zu wählen, besonders den in die Flüssigkeit direkt eintauchenden Teil desselben, da sich in dem Rohr sonst Kristalle hochschieben. Sobald die Entwicklung von Salzsäure aufgehört hat und die Lösung wieder klar geworden ist, ist die Reaktion beendet. Das Chloroform wird jetzt auf dem Wasserbade abdestilliert. Das Chlorkoffein bleibt als harte, weiße Kristallmasse zurück, welche durch Erhitzen in Schalen von dem Rest des Chloroforms befreit und zum Schluß mit wenig Wasser ausgekocht wird. Das so erhaltene Produkt ist schneeweiß und hat den Schmelzpunkt 188°. Die Ausbeute ist nahezu quantitativ.

### Phenolverbindung des Koffeins, $C_{14}H_{14}O_3N_4$.

```
    |
 —N—C—O—C6H5 (Ring)
    //
 —N
```

1 Molekül Chlorkoffein wurde mit 1 Molekül KOH und 1 Molekül Phenol in Reaktion gebracht. Die oben formulierte Verbindung wurde erhalten:

1. Durch sechsstündiges Kochen von 18.4 g Chlorkoffein, 5.0 g KOH und 8.0 g Phenol mit 50 g Wasser am Rückflußkühler, oder 2. rascher, in 1 Stunde, durch Erhitzen von 2.3 g Chlorkoffein, 0.75 g KOH und 1.0 g Phenol mit 5 g Wasser in einer Druckflasche, die sich in einem Glyzerinbad von 120° befand und ab und zu umgeschüttelt wurde.

Der Beginn der Reaktion wurde an dem Auftreten eines gelblichen Öles erkannt und die Umsetzung war beendet, wenn sich in dem Reaktionsgemisch keine Chlorkoffeinpartikel mehr zeigten und das in der klaren Lösung abgeschiedene Öl sich nicht mehr vermehrte. Letzteres erstarrte wenige Stunden nach dem Erkalten zu einer festen Kristallmasse, die am besten aus verdünntem Alkohol umkristallisiert wurde.

Der Stoff zeigte dann den scharfen Schmelzpunkt 143° und gab die Murexidreaktion. Die Beilsteinsche Halogenprobe ergab die völlige Abwesenheit von Chlor.

Die Verbindung kristallisierte in kleinen Nadeln. Da sie in Wasser in beträchtlicher Menge löslich ist, so konnte die Verbindung quantitativ nur gewonnen werden durch Eindampfen der Mutterlauge auf dem Wasserbade und wiederholtes Ausziehen des Trockenrückstandes mit Alkohol, bis zuletzt nur Chlorkalium zurückblieb. Wurden die Alkoholauszüge etwas abgedunstet, mit Wasser bis zur eben beginnenden Trübung versetzt und letztere durch Zusatz einer Spur Alkohol wieder behoben, so kristallisierte in kurzer Zeit der Stoff aus, zunächst noch mit unreinem Schmelzpunkt.

Von 38%iger Salzsäure wurde der Stoff schon in der Kälte leicht gelöst und aus dieser Lösung durch Zugabe von Wasser wieder unverändert abgeschieden. Durch Aufkochen mit 15%iger Natronlauge wurde er nicht gelöst oder verändert. In Chloroform löste er sich spielend.

0.1535 g Subst.: 26.0 ccm N (14°; 755 mm).

0.0936 g Subst.: 0.2006 g $CO_2$; 0.0437 g $H_2O$.

Für $C_{14}H_{14}O_3N_4$:
Ber.: C 58.71; H 4.93; N 19.59.
Gef.: C 58.45; H 5.22; N 20.01.

Guajakolverbindung des Koffeins, $C_{15}H_{16}O_4N_4$.

$OCH_3$
—N—C—O
—N

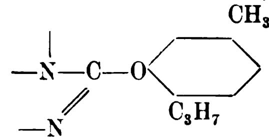
1.24 g Guajakol und 2.3 g Chlorkoffein wurden mit einem Überschuß an Kaliumhydroxyd gleich 0.75 g und 5 g Wasser in einer Druckflasche eingeschlossen. Letztere wurde unter zeitweiligem Umschütteln 4 Stunden lang in einem Glycerinbad belassen, dessen Temperatur auf 140° gehalten wurde.

Das Reaktionsprodukt wurde aus absolutem Alkohol umkristallisiert und kam daraus in feinen, farblosen Nadeln heraus. Schmelzpunkt 151—152°. Es war geruchlos von nur schwach bitterem Geschmack.

0.1601 g Subst.: 24.1 ccm N (16°; 763 mm).
0.1303 g Subst.: 0.2706 g $CO_2$; 0.0629 g $H_2O$.

Für $C_{15}H_{16}O_4N_4$ (Mol.-Gew. 316.17):
Ber.: C 56.93; H 5.10; N 17.73.
Gef.: C 56.64; H 5.40; N 17.85.

Thymolverbindung des Koffeins, $C_{18}H_{22}O_3N_4$.




Dieser Stoff ließ sich in wässeriger Lösung nicht herstellen. Gute Resultate wurden erhalten auf folgende Weise: 23.0 g Chlorkoffein, 15.0 g Thymol und 15.0 g KOH wurden mit 75 g Xylol in einem Becherglas in einem Autoklaven erhitzt. Auf dem Boden des Autoklaven befanden sich noch 300 g Xylol. Nach $3^1/_2$stündigem Erhitzen auf 155° befand sich in dem Becherglas eine gleichmäßige Kristallmasse. Sie wurde mehrfach mit Alkohol extrahiert, bis sich der Rückstand, auf Platinblech erhitzt, als rein anorganisch erwies und sich restlos in Wasser löste. Die vereinigten Alkoholauszüge wurden zum Sieden erhitzt, mit heißem Wasser versetzt, bis kein Wasser mehr aufgenommen wurde ohne bleibende Trübung. Aus dieser wenig wasserhaltigen, alkoholischen Lösung kristallisierte der Stoff in feinsten weißen Nädelchen.

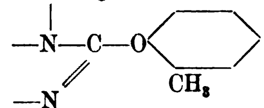
Die Ausbeute war eine befriedigende. Auch aus Ligroin kann man die Verbindung gut umkristallisieren. Sie kommt aus letzterem Lösungsmittel in Warzen heraus. Schmp. 130—132°. In Wasser ist der Stoff äußerst schwer löslich.

0.1447 g Subst.: 20.6 ccm N (15°; 744 mm).
0.1488 g Subst.: 0.3444 g $CO_2$; 0.0893 g $H_2O$.

Für $C_{18}H_{22}O_3N_4$ (Mol.-Gew. 342.22):

Ber.: C 63.12; H 6.48; N 16.38.
Gef.: C 63.12; H 6.71; N 16.52.

Orthokresolverbindung des Koffeins, $C_{15}H_{16}O_3N_4$.



Es wurden 2.3 g Chlorkoffein, 1.1 g o-Kresol und 1.5 g Ätzkali mit 5 g Wasser in der Bombe im Schießofen 2 Stunden lang auf 150° gehalten.

Das anfangs ölige Produkt war bis zum nächsten Tag zu einer dicken, gelblichen Kristallmasse erstarrt, die aus absolutem Alkohol umkristallisiert wurde.

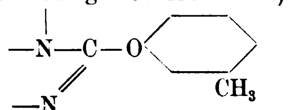
Schmelzpunkt des reinen Stoffes 150—151°. Die Kristalle bestanden aus kleinen, weißen Nadeln, die geschmack- und geruchlos waren.

0.2180 g Subst.: 33.9 ccm N (13°; 766 mm).
0.2302 g Subst.: 0.5028 g $CO_2$; 0.1184 g $H_2O$.

Für $C_{15}H_{16}O_3N_4$ (Mol.-Gew. 300.17):

Ber.: C 59.97; H 5.37; N 18.67.
Gef.: C 59.57; H 5.75; N 18.71.

Metakresolverbindung des Koffeins, $C_{15}H_{16}O_3N_4$.



m-Kresol und Chlorkoffein wurden in äquimolekularen Mengen mit einem Überschuß an Kaliumhydroxyd zur Reaktion gebracht, indem 30 Tropfen, gleich 1.0 g m-Kresol mit 2.3 g Chlorkoffein, 1.5 g Kaliumhydroxyd und 5 g Wasser im Einschlußrohr im Bombenofen 4 Stunden lang auf 155° konstant gehalten wurden.

Das Kondensationsprodukt wurde aus verdünntem Alkohol umkristallisiert. Die Kristalle kamen in Form feinster, weißer, geschmack- und geruchloser Nadeln heraus. Schmp. 144—145°.

0.1240 g Subst.: 19.5 ccm N (14°; 758 mm).
0.2142 g Subst.: 0.4705 g $CO_2$; 0.1055 g $H_2O$.

Für $C_{15}H_{16}O_3N_4$ (Mol.-Gew. 300.17):

Ber.: C 59.97; H 5.37; N 18.67.
Gef.: C 59.91; H 5.51; N 18.66.

Parakresolverbindung des Koffeins, $C_{15}H_{16}O_3N_4$.

```
  |
—N—C—O<     >CH3
    //
—N
```

2.3 g Chlorkoffein und 1.1 g p-Kresol, d. h. gleiche Moleküle, wurden mit überschüssigem Kaliumhydroxyd (1.5 g) und 5 g Wasser in einer Bombe im Schüttelschießofen 4 Stunden lang auf 155° gehalten.

Das Reaktionsprodukt wurde aus verdünntem Alkohol umkristallisiert, in Form von kleinen, farblosen Nadeln vom Schmp. 138—139° erhalten.

0.1786 g Subst.: 27.8 ccm N (14°; 757 mm).
0.1579 g Subst.: 0.3452 g $CO_2$; 0.0793 g $H_2O$.

Für $C_{15}H_{16}O_3N_4$ (Mol.-Gew. 300.17):

Ber.: C 59.97; H 5.37; N 18.67.
Gef.: C 59.62; H 5.62; N 18.44.

Eugenolverbindung des Koffeins, $C_{18}H_{20}O_4N_4$.

```
              OCH3
  |
—N—C—O<     >CH2—CH=CH2
    //
—N
```

Es wurden auf je 1 Molekül Eugenol 1 Molekül Chlorkoffein in Arbeit genommen und mit einem Überschuß von fein zerriebenem Kaliumhydroxyd in Xylol 6 Stunden lang bei 140° im Bombenrohr geschüttelt.

3.5 g Eugenol, 4.6 g Chlorkoffein und 4.0 g Kaliumhydroxyd reagierten dabei miteinander in 15 g Xylol unter Bildung einer zähen, dunkelroten Schmiere, die selbst nach mehreren Tagen nicht erstarrte. Durch Ausstreichen derselben auf Ton und Anfeuchten mit einigen Tropfen absolutem Alkohol wurden aus der Schmiere nach eintägigem Stehen im Eisschrank Kristalle erhalten, die beim Umkristallisieren aus verdünntem Alkohol die Neigung zeigten, ölig herauszukommen, wobei das Öl erst nach langem Stehen erstarrte. Die Verbindung wurde daher aus absolutem Alkohol umkristallisiert.

Der Stoff hat den Schmp. 119—120°. Er besteht aus kleinen, farblosen Nadeln ohne besonderen Geschmack oder Geruch.

0.1114 g Subst.; 15.2 ccm N (16°; 751 mm).
0.1486 g Subst.: 0.3293 g $CO_2$; 0.0810 g $H_2O$.

Für $C_{18}H_{20}O_4N_4$ (Mol.-Gew. 356.20):

Ber.: C 60.64; H 5.66; N 15.73.
Gef.: C 60.44; H 6.10; N 15.93.

### Carvacrolverbindung des Koffeins, $C_{18}H_{22}O_3N_4$.

```
  |          CH3
—N—C—O<ring>
   //         C3H7
—N
```

30 Tropfen, gleich 1.5 g Carvacrol, entsprechend 1 Mol., und 2.3 g Chlorkoffein, gleichfalls 1 Mol. entsprechend, wurden mit 1.5 g, also einem Überschuß, feinstgepulvertem Ätzkali und 10 g Xylol im Einschlußrohr im Schüttelofen 3 Stunden lang auf 170° konstant gehalten.

Das Reduktionsprodukt bestand aus einem braunen Teer, der, mit wenig kaltem Alkohol angerieben, Kristalle lieferte, welche aus verdünntem Alkohol gereinigt, zwischen 145 und 146° schmolzen und weiche, glänzende, weiße Nadeln bildeten. Sie waren geschmack- und geruchlos.

0.1140 g Subst.: 15.8 ccm N (14°; 744 mm).
0.1946 g Subst.: 0.4495 g $CO_2$; 0.1164 g $H_2O$.

Für $C_{18}H_{22}O_3N_4$ (Mol.-Gew. 342.22):

Ber.: C 63.12; H 6.48; N 16.38.
Gef.: C 62.99; H 6.69; N 16.14.

### Ortho-oxyphenoxy-Koffein oder Brenzkatechinmonokoffeinverbindung, $C_{14}H_{14}O_4N_4$.

```
  |          OH
—N—C—O<ring>
   //
—N
```

Es wurden die für die Herstellung der Verbindung aus 1 Molekül Brenzkatechin und 1 Molekül Chlorkoffein, der „Monoverbindung", berechneten Mengenverhältnisse zur Reaktion gebracht.

Zu dem Zwecke wurden 1.5 g metallisches Natrium in 120 g Wasser gelöst und mit 6.6 g Brenzkatechin und 13.8 g Chlorkoffein am Steigerohr gekocht.

Nach $3^1/_2$stündigem Kochen war völlige Lösung zu einer dunklen Flüssigkeit eingetreten.

Wurde die Reaktion zu diesem Zeitpunkt unterbrochen, so hatte sich bis zum andern Tag etwas fester Stoff abgeschieden. Derselbe wurde sodann von der Mutterlauge durch Absaugen getrennt.

Wurde das Abgesaugte in wenig Wasser suspendiert, wenig Natronlauge zugegeben und umgeschüttelt, so ging die Suspension teilweise in Lösung. Wurde diese schwach alkalische Flüssigkeit filtriert, so befand sich auf dem Filter nur Diverbindung. Im Filtrat fiel durch Einleiten von Kohlensäure nur Monoverbindung aus.

Die Hauptmenge an Reaktionsprodukten befand sich in der klaren Mutterlauge. Durch Kohlensäure fiel daraus mit sehr viel Monoverbindung wenig Diverbindung aus, die abgesaugt und, wie oben angegeben, getrennt wurden. Auch die kohlensaure Flüssigkeit hielt noch geringe Mengen beider Stoffe gelöst.

Wurde die Reaktion aber nicht nach $3^1/_2$ Stunden, sobald alles gelöst war, unterbrochen, so trat, während bis dahin die Flüssigkeit ruhig kochte, starkes Schäumen und Stoßen derselben mit gleichzeitiger Abscheidung eines feinen Pulvers ein. Das Pulver erwies sich als ein Gemenge von Mono- und Diverbindung.

Nach $2^1/_2$stündigem Kochen war Diverbindung überhaupt nicht nachzuweisen, sondern nur wenig Monoverbindung neben noch nicht angegriffenem Chlorkoffein und Brenzkatechin.

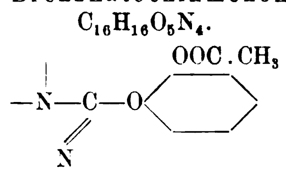
Die Monoverbindung wurde aus Benzol umkristallisiert und hatte dann den scharfen Schmp. 215°. Auch aus Wasser kann die Verbindung umkristallisiert werden.

Sie stellt feine, weiße Nadeln dar.

0.1049 g Subst.: 16.5 ccm N (17°; 752 mm):
0.1892 g Subst.: 0.3875 g $CO_2$; 0.0844 g $H_2O$.

Für $C_{14}H_{14}O_4N_4$ (Mol.-Gew. 302,15):
Ber.: C 55.60; H 4.67; N 18.55.
Gef.: C 55.43; H 4.99; N 18.32.

Acetylderivat der Brenzkatechinmonokoffeinverbindung, $C_{16}H_{16}O_5N_4$.




1.0 g der Brenzkatechinmonokoffeinverbindung wird mit 5 g Essigsäureanhydrid übergossen und geschüttelt.

In der Kälte ist eine Veränderung nicht zu beobachten. Beim Erhitzen auf einem Drahtnetz über kleiner Flamme tritt klare Lösung ein, die einige Minuten im Kochen gehalten wird. Es bildet sich dabei ein dicker, schwer beweglicher Sirup. Etwa 10 Minuten nach Abstellen der Flamme erstarrt die Masse. Am nächsten Tag wird die Kristallisation abgesaugt und aus der Mutterlauge der Rest mit Wasser gefällt.

Die Kristalle werden aus Benzol umkristallisiert und kommen als farblose Nadeln vom Schmp. 186—187° heraus. Sie haben keinen Geschmack und Geruch und lösen sich nicht in verdünnter Natronlauge.

0.1183 g Subst.: 17.0 ccm N (22°; 756 mm).
0.2013 g Subst.: 0.4104 g $CO_2$; 0.0884 g $H_2O$.

Für $C_{16}H_{16}O_5N_4$ (Mol.-Gew. 344.17):
Ber.: C 55.79; H 4.69; N 16.28.
Gef.: C 55.60; H 4.91; N 16.54.

### Brenzkatechindikoffeinverbindung.

$C_{22}H_{22}O_6N_8$.

```
        |   |
        N   N
        \\ / \
         C    CH3
         |
         O
         |
—N—C—O—[C6H4]
    //
 —N
```

Zur Darstellung der „Diverbindung“ wurden die dafür berechneten Mengenverhältnisse, d. h. auf 1 Molekül Brenzkatechin 2 Moleküle Chlorkoffein und 2 Moleküle KOH in geringem Überschuß mit 30 g Wasser gekocht. Gewichtsmengen: 1.1 g Brenzkatechin, 4.6 g Chlorkoffein und 1.5 g KOH.

Nach 8stündigem Kochen am Steigrohr wurde die Reaktionsmischung bis zum nächsten Tag beiseite gestellt. Die Aufarbeitung des Versuchs erfolgte in derselben Weise, wie bei der Monokoffeinverbindung angegeben. Die von der Mutterlauge durch Absaugen getrennte Abscheidung enthielt die Hauptmenge des Reaktionsproduktes. Durch Behandeln mit wenig sehr verdünnter Natronlauge erwies sie sich zur Hauptsache als Diverbindung neben wenig Monoverbindung.

In die Mutterlauge eingeleitete Kohlensäure fällte gleichfalls beide Stoffe nebeneinander.

Die kohlensaure Flüssigkeit wurde auf dem Wasserbade zur Trockne eingedampft und der Rückstand mit Xylol ausgekocht. Nach dem Versetzen der Xylollösung mit Ligroin kristallisierte Mono- neben Diverbindung aus. Die Trennung beider geschah durch verdünnte Natronlauge.

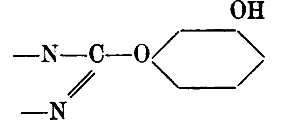
Später wurde die Diverbindung auch folgendermaßen hergestellt: 1.51 g Brenzkatechinmonokoffeinverbindung, entsprechend $^1/_2$ Molekül, wurde mit der $^1/_2$ Molekül Chlorkoffein entsprechenden Gewichtsmenge, gleich 1.14 g, einem Überschuß an Alkali (1.08 g KOH) und 30 g Wasser $5^1/_2$ Stunden am Steigerohr gekocht. Die pulverförmige Abscheidung war fast reine Diverbindung. Sie wurde aus Chloroform umkristallisiert und in farblosen, wohlausgebildeten Nadeln vom Schmelzpunkt 280—281° erhalten.

0.0891 g Subst.: 17.4 ccm N (19°, 751 mm).
0.1782 g Subst.: 0.3483 g $CO_2$; 0.0773 g $H_2O$.

Für $C_{22}H_{22}O_6N_8$ (Mol.-Gew. 494.26):

Ber.: C 53.41: H 4.49; N 22.68.
Gef.: C 53.31: H 4.85; C 22.56.

Resorcinmonokoffeinverbindung, $C_{14}H_{14}O_4N_4$.




Es wurden 3.3 g Resorcin und 6.9 g Chlorkoffein mit einer Lösung von 0.75 g metallischem Natrium in 40 g Wasser am Steigerohr gekocht.

Ein Stadium vollkommener Lösung, wie bei der Brenzkatechinkoffeinverbindung und auch bei der später zu beschreibenden Hydrochinonkoffeinverbindung trat hier nicht ein. Nach 6 Stunden wurde das Kochen eingestellt.

Das nach dem Erkalten Abgesaugte wurde in Wasser suspendiert und mit Natronlauge getrennt, wobei es sich als aus etwa gleichen Teilen Mono- und Diverbindung bestehend erwies.

Der Hauptposten Monoverbindung wurde aus der Mutterlauge durch Fällen mit Kohlensäure gewonnen.

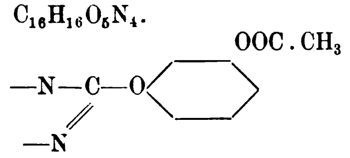
Kristallisationsmittel für die Monoverbindung: Benzol. Schmelzpunkt 197—198°.

Die Verbindung stellt kleine, weiße Nadeln dar ohne Geschmack und Geruch.

0.1190 g Subst.: 19.3 ccm N (18°; 752 mm).
0.1723 g Subst.: 0.3492 g $CO_2$; 0.0766 g $H_2O$.

Für $C_{14}H_{14}O_4N_4$ (Mol.-Gew. 302.15):
Ber.: C 55.60; H 4.67; N 18.55.
Gef.: C 55.27; H 4.97; N 18.82.

Acetylderivat der Resorcinmonokoffeinverbindung $C_{16}H_{16}O_5N_4$.




1.0 g Resorcinmonokoffeinverbindung werden mit 5.0 g Essigsäureanhydrid einige Zeit im Sieden gehalten.

Die nach dem Abkühlen entstandenen Kristalle werden aus Benzol umkristallisiert. Schmelzpunkt 123—124°. Die Mutterlauge wird mit Wasser ölig gefällt. Das Öl erstarrt beim Kratzen mit einem scharfkantigen Glasstab sofort.

Die schwach gefärbte kristallinische Abscheidung wird aus Alkohol zweimal umkristallisiert. Das Produkt stellt rein weiße, geschmack- und geruchlose Nädelchen dar, die in Natronlauge unlöslich sind.

0.1049 g Subst.: 14.6 ccm N (21°; 762 mm).
0.1673 g Subst.: 0.3407 g $CO_2$: 0.0728 g $H_2O$.

Für $C_{16}H_{16}O_5N_4$ (Mol.-Gew. 344.17):
Ber.: C 55.79; H 4.69; N 16.28.
Gef.: C 55.54; H 4.87; N 16.20.

Resorcindikoffeinverbindung, $C_{22}H_{22}O_6N_8$.

```
              |    |
              N    N
               \\ / \
                C    CH3
                |
                O
 —N—C—O<     >
    //
 —N
```

1.1 g Resorcin, entsprechend ein Molekül, 4.6 g Chlorkoffein, 2 Molekülen entsprechend, und die 2 Moleküle etwas übersteigende Gewichtsmenge, gleich 1.5 g, Kaliumhydroxyd wurden mit 30 g Wasser 8 Stunden lang am Steigerohr gekocht.

Die sich pulverig abscheidende Diverbindung wurde aus Xylol-Ligroingemisch umkristallisiert.

Sie schmolz zwischen 288 und 289°.

0.1258 g Subst.: 25 ccm N (19°; 753 mm).
0.1854 g Subst.: 0.3617 g $CO_2$; 0.0827 g $H_2O$.

Für $C_{22}H_{22}C_6N_8$ (Mol.-Gew. 494.26):

Ber.: C 53.41; H 4.49; N 22.68.
Gef.: C 53.21; H 4.99; N 23.02.

Hydrochinonmonokoffeinverbindung, $C_{14}H_{14}O_4N_4$.

```
   |
 —N—C—O<     >OH
    //
 —N
```

0.5 g Natriummetall wurden in 40 g Wasser gelöst und mit dieser Lauge 2.2 g Hydrochinon und 4.6 g Chlorkoffein, d. h. gleiche Moleküle, 6 Stunden lang am Steigerohr gekocht.

Gegen Ende des Versuchs bestand vorübergehend eine klare Lösung bei ruhigem Kochen. Gleich darauf begann eine pulverige Abscheidung einzusetzen, die sich rasch vermehrte.

Die beiden Verbindungen konnten hier durch wiederholtes Auskochen ihres Gemisches mit Wasser getrennt werden, indem sich der größte Teil (die Monoverbindung) löste, während eine geringe Menge Diverbindung unlöslich zurückblieb.

Die Monoverbindung wurde durch Umkristallisieren aus Alkohol oder Wasser in winzigen, weißen Nadeln vom Schmp. 206—207° erhalten.

Sie ist geschmack- und geruchlos und in verdünnter Natronlauge löslich.

0.1068 g Subst.: 16.7 ccm N (13°; 767 mm).
0.1414 g Subst.: 0.2873 g $CO_2$; 0.0623 g $H_2O$.

Für $C_{14}H_{14}O_4N_4$ (Mol.-Gew. 302.15):

Ber.: C 55.60; H 4.67; N 18.55.
Gef.: C 55.41; H 4.93; N 18.84.

Acetylderivat der Hydrochinonmonokoffeinverbindung, $C_{16}H_{16}O_5N_4$.

```
  |
—N—C—O<    >OOC.CH3
   //
—N
```

2.0 g der Hydrochinonmonokoffeinverbindung wurden mit 10.0 g Essigsäureanhydrid übergossen und umgeschüttelt. Zunächst schien keine Einwirkung stattzufinden. Daher wurde über kleiner Flamme Lösung herbeigeführt und abgedunstet, bis Kristallisation einsetzte.

Am nächsten Tag wurde das Abgeschiedene an der Nutsche abgesaugt und aus viel Benzol umkristallisiert.

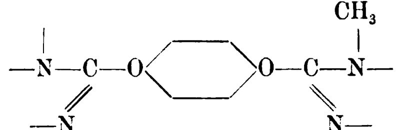
Schmp. des Produktes 210—211°. Dasselbe war in Natronlauge unlöslich. Derbe, kleine, farblose Nadeln ohne Geruch und Geschmack.

0.1307 g Subst.: 18.0 ccm N (21°; 757 mm).
0.1735 g Subst.: 0.3541 g $CO_2$; 0.0774 g $H_2O$.

Für $C_{16}H_{16}O_5N_4$ (Mol.-Gew. 344.17):

Ber.: C 55.79; H 4.69; N 16.28.
Gef.: C 55.66; H 4.99; N 15.93.

Hydrochinondikoffeinverbindung, $C_{22}H_{22}O_6N_8$.



1 Molekül Hydrochinon wurde mit 2 Molekülen Chlorkoffein und 2 Molekülen KOH, u. zw. 1.1 g Hydrochinon mit 4.6 Chlorkoffein und 1.5 g KOH in 30 g Wasser am Steigerohr gekocht.

Im Verlauf von 8 Stunden hatte alles angewandte Chlorkoffein einer gleichmäßigen, dickflüssigen Suspension Platz gemacht, die unter starkem Stoßen und Spritzen kochte.

Bei der Aufarbeitung des Versuchs wurden Gemische von Mono- und Diverbindung erhalten.

Die Monoverbindung wurde durch wiederholtes Auskochen der Gemische mit Wasser oder durch Behandeln derselben mit verdünnter

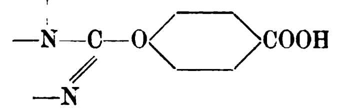
Natronlauge herausgelöst. Die erhaltene Menge Monoverbindung war unbedeutend.

Die Diverbindung löste ich in Eisessig; durch Zusatz von ziemlich wenig Wasser erfolgte Trübung der klaren Lösung. Wurde diese Trübung durch einige Tropfen Eisessig behoben, so kristallisierte die Verbindung bald in feinen, weißen Nadeln aus. Schmp. 285°.

0.2037 g Subst.: 40.0 ccm N (18°; 756 mm).
0.1573 g Subst.: 0.3074 g $CO_2$; 0.0688 g $H_2O$.

Für $C_{22}H_{22}O_6N_8$ (Mol.-Gew. 494.26);
Ber.: C 53.41; H 4.49; N 22.68.
Gef.: C 53.30; H 4.89; N 22.91.

### Paraoxybenzoësäureoxykoffeinverbindung.




Es wurden 2.8 g p-Oxybenzoësäure mit 4.6 g Chlorkoffein, 3.0 g Ätzkali und 60 g Wasser am Steigerohr gekocht.

Die im Laufe von 8 Stunden entstandene, klare, gelbe Lösung schied bis zum nächsten Tage nichts Festes aus. Sie wurde daher mit dem gleichen Volumen Wasser verdünnt und daraus mit Eisessig eine weiße Masse gefällt, die den Schmp. 241° wenig scharf zeigte. Das Rohprodukt wurde aus Wasser umkristallisiert.

Der Stoff kam daraus rein in kleinsten, weichen, seidenglänzenden Nädelchen vom Schmp. 243—244°. Der Geschmack ist schwach bitter. In Wassersuspension wird er durch tropfenweises Zufügen von verdünnter Sodalösung spielend gelöst und durch Ansäuern mit Salzsäure wieder gefällt, enthält also eine freie Karboxyl-Gruppe.

0.1218 g Subst.: 17.6 ccm N (18°; 758 mm).
0.1745 g Subst.: 0.3472 g $CO_2$; 0.0713 g $H_2O$.

Für $C_{15}H_{14}O_5N_4$ (Mol.-Gew. 330.15):
Ber.: C 54.52; H 4.27; N 16.97.
Gef.: C 54.26; H 4.57: N 16.91.

Alle Versuche, dahingehend, o-Oxybenzoësäure oder Salicylsäuremethylester mittels Alkali mit Chlorkoffein zu kondensieren, schlugen fehl, obgleich neben bloßem Zusammenkochen auch mehrstündiges Erhitzen im Einschlußrohr, und zwar sowohl mit Wasser, als auch mit Xylol versucht wurde.

### Versuchte Kondensation von Phenol mit Hydroxykoffein.

1. Molekül Hydroxykoffein auf 1 Molekül Phenol, in angewandten Mengen 1.0 g Phenol und 2.1 g Hydroxykoffein ergaben bei 3stündigem Kochen in wässeriger Lösung am Rückflußkühler wie auch bei 2stündigem Erhitzen im Einschlußrohr auf 160° die Ausgangsprodukte zurück. Verschmiert war kaum etwas.

Auch 9stündiges Kochen am Rückflußkühler mit einem Überschuß an Alkali sowie 9stündiges Erhitzen mit Alkali in der Bombe auf 150° lieferte bei der Aufarbeitung des Versuchs die Ausgangsmaterialien zurück. Nebenbei entstand ein ammoniakalischer Geruch.

### Zur Spaltung der Phenol- und der Thymolverbindung des Koffeins durch Salzsäure.

Die Phenolverbindung wie die Thymolverbindung lösen sich in kalter 38%iger Salzsäure klar auf.

Selbst durch längeres Kochen ihrer salzsauren Lösung werden die Verbindungen nicht gespalten.

Werden die Lösungen der beiden Stoffe in wasserfreiem Äther oder Xylol mit trockenem Salzsäuregas gesättigt, so scheiden sich die Stoffe zu Anfang des Einleitens der Salzsäure unter starker Wärmeentwicklung ab, um bei längerem Einleiten wieder in Lösung zu gehen. Wird nun so lange trockene Salzsäure eingeleitet, bis dieselbe nicht mehr absorbiert wird und die Lösung in völlig trockene Bomben eingeschmolzen, so liefert 9stündiges Erhitzen der Bomben auf 160° die Ausgangsstoffe unverändert zurück.

Anders verläuft die Einwirkung der Salzsäure bei Gegenwart von Wasser und zugleich starkem Druck, wie folgende Ausführungen zeigen:

### Spaltung der Phenolverbindung des Koffeins durch Salzsäure.

Eine klare Lösung von 5.0 g Phenolverbindung in 15.0 38%iger Salzsäure wurde im Einschlußrohr 9 Stunden lang auf 160° gehalten. Nachher wurde eine Probe des klaren Bombeninhalts nicht mehr gefällt. Die Phenolverbindung war demnach als solche nicht mehr vorhanden. Der fast farblose, blanke Inhalt der Bombe wurde mit Äther mehrfach ausgeschüttelt und die vereinigten Auszüge durch Destillation auf dem Wasserbade von Äther befreit. Es hinterblieb ein roter Teer, von dem eine Spur, mit Eisenchlorid geprüft, deutliche Phenolreaktion zeigte. Der Teer wurde mit wenig Wasser angerieben und mit Bromwasser versetzt. Die Fällung wurde nach dem Umkristallisieren zuerst aus verdünntem Alkohol, dann noch aus Ligroin durch Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt 95° als Tribromphenol identifiziert.

Beim Ausäthern des salzsauren Bombeninhaltes hatte sich viel in Äther unlöslicher Stoff in ziemlich großen Kristallen abgeschieden, der, aus Wasser umkristallisiert, in sehr langen, dünnen, farblosen Nadeln erhalten wurde. Dieselben lösten sich leicht in Natronlauge. Ihr Schmelzpunkt lag über dem Siedepunkt der Schwefelsäure. Der Purinkern war, wie die Murexidreaktion erwies, intakt. Durch die Analyse wurde der Körper als Hydroxykoffein identifiziert. Durch Eindampfen des von Phenol durch Ausäthern völlig befreiten, sauren Bombeninhalts auf dem Wasserbad zur Trockene und Umkristallisation des Rückstandes aus Wasser wurde der Rest des Hydroxykoffeins gewonnen. Die Ausbeuten an (Tribrom)phenol und Hydroxykoffein waren fast quantitativ.

Hydroxykoffein ist in Äther fast unlöslich. In Alkali und Säuren ist es sehr leicht löslich. Durch Verdünnen der sauren Lösung mit Wasser

läßt es sich nicht ausfällen, und nur bei Abwesenheit freier Säure aus Wasser umkristallisieren. Schmp. nach E. Fischer gegen 350°.

Analysen des neben Phenol erhaltenen Spaltungsproduktes:

0.1078 g Subst.: 24.7 ccm N (12°; 750 mm).
0.0939 g Subst.: 0.1566 g $CO_2$; 0.0425 g $H_2O$.

Für $C_8H_{10}O_3N_4$ (Mol.-Gew. 210.12):
Ber.: C 45.69; H 4.80; N 26.67.
Gef.: C 45.48; H 5.06; N 27.08.

Spaltung der Thymolverbindung des Koffeins durch Salzsäure.

Die klare Lösung von 1 g Thymolverbindung in 5 g 38%ige Salzsäure wurde im Einschlußrohr 9 Stunden lang auf 160° erhitzt. Nach dem Erkalten der Bombe hatte sich aus der klaren, salzsauren Lösung an den Wandungen der Bombe wenig purpurrote, durchsichtige Schmiere abgeschieden, die beim Ausschütteln des Bombeninhalts in Äther ging. Der Äther wurde abdestilliert und der Destillationsrückstand mit kalter, verdünnter Natronlauge aufgenommen. Die klare alkalische Lösung wurde mit Salzsäure angesäuert und die entstandene Ausscheidung in Äther gelöst, der bei freiwilligem Abdunsten einen gut kristallisierten Stoff von charakteristischem Thymolgeruch hinterließ. Die Lösung eines solchen Kriställchens in 1 ccm Essigsäure wurde durch 6 Tropfen Salpetersäure blaugrün gefärbt.

Die durch Ausäthern vollständig von freiem Thymol befreite wässerig-salzsaure Lösung wurde auf dem Wasserbad zur Trockene gedampft und der Rückstand aus Benzol umkristallisiert. Diese Kristallisation zeigte den sehr unscharfen Schmp. 295°. Durch Behandeln mit verdünnter kalter Natronlauge wurde sie in Hydroxykoffein und wenig noch unveränderte Thymolausgangsverbindung getrennt.

Spaltung der Phenolverbindung des Koffeins durch Alkali.

Wurden 0.2 g Phenolverbindung mit 40 g wässeriger Natronlauge von 15% am Rückflußkühler gekocht, so trat im Verlaufe mehrer Stunden völlige Lösung ein. Wurde die klare Flüssigkeit, die schwach nach Ammoniak roch, mit Schwefelsäure angesäuert, so ging die entstandene Trübung beim Ausschütteln mit Äther in diesen über. Der Äther hinterließ beim Abdunsten lange, zugespitzte Kristalle von rosa Farbe und Karbolgeruch, welche die Eisenchloridreaktion auf Phenol gaben.

Aus der ausgeätherten, schwefelsauren Lösung wurde erst nach dem Ausfällen der Schwefelsäure durch Chlorbaryum eine Kristallisation erhalten. Zwar wurden auch aus dem Filtrat von Baryumsulfatniederschlag durch Einengen auf dem Wasserbad zunächst keine Kristalle erhalten. Jedoch nach vorsichtigem Neutralisieren der freien Salzsäure mit Natriumkarbonat kristallisierten bis zum andern Tag lange Nadeln aus, die als Hydroxykoffein identifiziert wurden.

Des weiteren wurden 2.0 g Phenolverbindung durch $^1/_2$stündiges Kochen mit 3.0 g fein zerriebenem Natriumhydroxyd und 50 ccm Alkohol aufgespalten. Aufarbeitung des Versuchs erfolgte auf analoge Weise, wie

**nachstehend bei Spaltung der Thymolverbindung durch Alkali ausgeführt. Es wurden hierbei ebenfalls Phenol und Hydroxykoffein isoliert.**

Spaltung der Thymolverbindung des Koffeins durch Alkali.

**1.5 g Thymolverbindung wurde mit 4.5 g gepulvertem Kalihydrat und 50 ccm Alkohol am Rückflußkühler gekocht. Die nach einer Stunde entstandene klare Lösung roch schwach nach Thymol und löste sich spielend in Wasser. Wurde in diese Lösung Kohlensäure eingeleitet, so schied sich, deutlich erkennbar durch starken spezifischen Geruch, Thymol ab, das beim Ausschütteln mit Äther völlig in diesen überging und durch Verdunsten desselben in Kristallen erhalten wurde, welche die Identitätsreaktion des Thymols gaben. Aus dem Rückstand ließ sich mit Alkohol Hydroxykoffein extrahieren.**

---

## 26. Versuche zur quantitativen Bestimmung künstlich hergestellter Gemische ätherischer Öle.

Von **Camill Hoffmeister** aus Wien.

Auf Veranlassung von Herrn Prof. Dr. Thoms habe ich im Pharmazeutischen Institut Versuche zur quantitativen Bestimmung von Komponenten ätherischer Öle für sich, wie auch in Gemischen unternommen und berichte über das Ergebnis meiner Arbeit wie folgt:

Versuch I. Bestimmung von Benzaldehyd neben Alkohol.

Methode: Benzaldehyd gibt mit überschüssigem Phenylhydrazin in essigsaurer Lösung quantitativ ein im Wasser unlösliches Osazon, das sowohl gewichtsanalytisch wie titrimetrisch bestimmt werden kann.

*a)* Gewichtsanalytische Bestimmung, vgl. Denner, Zeitschr. f. anal. Ch., **29**, 228.

Eine genau gewogene Menge von Benzaldehyd wird in Alkohol gelöst, mit einer wässerigen Lösung von Phenylhydrazinchlorid im Überschuß versetzt, mit Natriumacetat übersättigt und das gebildete Osazon bei mäßiger Wärme absitzen gelassen. Das gebildete Hydrazon wird auf einem harten, getrockneten Filter gesammelt, mit Wasser gewaschen, bei höchstens 100° C getrocknet und gewogen.

Verwendet: 1.1325 g Benzaldehyd
2.7410 g Alkohol absolutus

Glas + Filter nach Trocknung bis zur Konstanz: 23.9549 g
dto + Hydrazon: 26.0343 g
Hydrazon-Gewicht: 2.0794 g

Infolge Prozesses:

$$C_6H_5COH + C_6H_5NH.NH_2 = C_6H_5CH:N.NHC_6H_5 + H_2O$$

kommen auf 1 Mol. Benzaldehyd, d. i. auf 106 Benzaldehyd 1 Mol. Hydrazon, d. i. 196 Hydrazon.

196 : 106 = 2,0794 : x
x = 1.1245 g Benzaldehyd, entsprechend
99.293 % der verwendeten Menge.

*b)* Titrimetrische Bestimmung, vgl. A. v. Mayer, Monatshefte f. Ch., **12**, 525.

Verfahren genau so wie bei der Gewichtsanalyse, nur wird hier nicht das gebildete Hydrazon gewogen, sondern der Überschuß der vorher genau gewogenen Hydrazinmenge gemessen. Die Bestimmung des überschüssigen Phenylhydrazins erfolgt mit Hilfe von überschüssig angewandter $^{n}/_{10}$ Jodlösung, deren Überschuß durch $^{n}/_{10}$ Thiosulfatlösung zurückgemessen wird. Aus der Differenz zwischen der angewandten und zurückgemessenen Phenylhydrazinmenge erfolgt genau wie früher die Berechnung des Benzaldehyds:

$$C_6H_5NHNH_2 + 2\,J_2 = C_6H_5J + 3\,HJ + N_2$$

Zur Bestimmung wurde die Gesamtmenge der verwendeten Stoffe zu 1000 ccm gelöst, das gebildete Hydrazon absitzen gelassen und 25 ccm der klaren Lösung zur Analyse benutzt.

Verwendet: 1.070 g Benzaldehyd
3.2473 g Phenylhydrazinhydrochlorid, entsprechend
2.4278 g Phenylhydrazinbase
3.1728 g Alkohol absolutus

gelöst zu 1000 ccm, verwendet 25 ccm.

Diese 25 ccm wurden mit $^{n}/_{10}$ Jod-Lösung versetzt und die unverbrauchte Jodlösung durch $^{n}/_{10}$ Thiosulfat zurückgemessen.

Verwendet 50.4 $^{n}/_{10}$ J-Lg entsprechend: 0.64008 g J
Zurücktitriert 38.02 $^{n}/_{10}$ $S_2O_3Na_2$ Lg entsprechend: 0.4828 g J

Verbraucht zur Zersetzung des freien Hydrazins in 25 ccm Lösung 12.38 $^{n}/_{10}$ J-Lg entsprechend 0.1572 g J

Da nun laut Prozeß
508 J : 108 Hydrazin entsprechen, so
entspricht 0.1572 x

x = 0.0334 g Phenylhydrazin in 25 ccm oder
1.3392 g in 1000 ccm, die noch unverbraucht sind.

Es wurden zugesetzt
2.4278 g Phenylhydrazin
Zurückgemessen 1.3392 g

daher zur Hydrazonbildung verbraucht 1.0886 g Phenylhydrazin.

Da nun 108 Phenylhydrazin 106 Benzaldehyd entsprechen, so ist
x = 1.0684 g Aldehyd in der Probe,
entsprechend 99.850 % der angewandten Substanz.

Versuch II. Bestimmung des Eugenols neben Alkohol.

Methode:

Eugenol gibt mit Benzoylchlorid einen leicht kristallisierbaren Ester, dessen Ausbeute bei Einhaltung ganz genauer und bestimmter Verhältnisse

quantitativ ist. Durch Umkristallisieren aus bestimmten Mengen Alkohol gereinigt, kann der Ester auf einem getrockneten und tarierten Filter gesammelt werden und so nach dem Trocknen zur Wägung kommen.

Methode von H. Thoms, Arbeiten aus dem Pharmazeutischen Institut der Universität Berlin **1** (1904) 240.

Verwendet: 1.0055 g Eugenol
2.3721 g Alkohol absol.

Glas + Filter nach Trocknung bis zur Gewichtskonstanz: 23.6780 g
dto. + Ester 24.7535 g
Ester-Gewicht 1.0755 g

Formel nach Thoms zur Eugenol-Bestimmung:

$$\text{Eugenol } \% = \frac{4100\,(a + 0.55)}{67\;b}$$

$a$ = Estergewicht = 1.0755 g; $b$ = Einwage = 1.0055 g

$x = 98.926\%$.

Versuch III. Bestimmung von Benzaldehyd neben Terpentinöl.

Methode:

Benzaldehyd gibt quantitativ mit Natriumbisulfit eine Bisulfitverbindung, die durch wiederholtes Umschütteln mit Äther vom Terpentinöl befreit wird. Die wässerige Lösung der Bisulfitverbindung wird durch Natronlauge zerlegt und in der Lösung nach Ansäuern mit Essigsäure der Benzaldehyd mit Phenylhydrazin wie früher bestimmt. (Vergl. Versuch I.)

Verwendet: 1.0540 g Benzaldehyd.
2.4892 g Ol. Terebinthinae.

Glas + Filter nach Trocknung zur Gewichtskonstanz: 25.0808 g
dto. + Hydrazon 26.9610 g
Hydrazon-Gewicht 1.8802 g

196 Hydrazon entsprechen 106 Benzaldehyd
1.8802 $x$

$x$ = 1.0168 g entsprechend 96.470% der Einwage.

Versuch IV. Bestimmung von Eugenol neben Terpentinöl.

Methode:

Ausschütteln des Eugenols wiederholt mit Natronlauge und Bestimmung desselben nach der Methode von Thoms. (Vergl. Versuch II.)

Verwendet: 1.0555 g Eugenol
2.7112 g Terpentinöl

Glas + Filter nach Trocknung bis zur Gewichtskonstanz: 23.6780 g
dto. + Ester 24.8756 g
Estergewicht 1.1976 g

Formel nach Thoms:

$$\text{Eugenol } \% = \frac{4100\,(a + 0.55)}{67\;b};$$

Berechnet: 28%. Gefunden: 28.391%.

### Versuch V. Bestimmung von Benzaldehyd und Eugenol neben Terpentinöl.

Methode: Überführung des Benzaldehyds in die Bisulfitverbindung, darin Bestimmung des Aldehydes als Hydrazon, wie bei Versuch III. — Rückstand: Ätherische Lösung von Eugenol und Terpentinöl. Bestimmung des Eugenols wie im Versuche IV.

Verwendet: 2.3421 g Benzaldehyd
0.9820 g Eugenol
5.3428 g Ol. terebinth.
8.6669 g

Aldehyd-Bestimmung:

Glas + Filter nach Trocknung zur Gewichtskonstanz: 23.8492 g
dto. + Hydrazon: 28.1155 g
Hydrazon-Gewicht: 4.2663 g

196 Osazon : 106 Benzaldehyd
4.2663 : x

x = 2.3072 g entsprechend
98.514 % des verwendeten Aldehydes.

Eugenol-Bestimmung:

Glas + Filter nach Trocknung zur Gewichtskonstanz: 25.1178 g
dto. + Ester: 26.0647 g
Ester-Gewicht: 0.9469 g

$$\text{Eugenol}\ \% = \frac{4100\,(a + 0{\cdot}55)}{67\,b} = 93.280\,\%.$$

Zusammensetzung der Probe:

| | Berechnet: | Gefunden: |
|---|---|---|
| Benzaldehyd . . . . | 27.023 % | 26.620 % |
| Eugenol . . . . . | 11.330 % | 10.925 % |
| Terpentinöl . . . . | 61.647 % | 62.455 % |
| | 100.000 | |

### Versuch VI. Bestimmung von Linalool und Linalylacetat in Lavendelöl.

Methode:

Bestimmung als Acetat vergl. Deutsches Arzneibuch V.

Probe I. Acetyllösung der Einwage mit Essigsäureanhydrid; nach Auswaschen des überschüssigen Anhydrides Bestimmung des Gesamt-Linalool als Acetat nach dem Deutschen Arzneibuch.

Probe II. Dieselbe Bestimmung des vorhandenen Acetats durch Verseifung nach derselben Quelle.

Die Differenz zwischen beiden Proben ergibt nach Umrechnung auf den freien Alkohol den Gehalt an Linalool.

Probe 1. Gesamtbestimmung des Linalools als Acetat. Verwendet: 1.4963 g Ol. lavandulae.

Diese Probe wurde mit 10 ccm Essigsäureanhydrid acetyliert, nach dem Auswaschen des Anhydrides mit 25 ccm $^n/_2$ alkoh. Kalilauge verseift und darauf das überschüssige KOH durch $^n/_2$ Salzsäure zurückgemessen.

$$C_{10}H_{17}O.C_2H_3O + KOH = C_2H_5O_2K + C_{10}H_{17}OH.$$

Molekulargewicht des Linalylacetates = 196.

Verwendet 25 ccm $^n/_2$ KOH; J = 0.75; = 18.75 $^n/_2$ KOH
Zurücktitriert 10.9 $^n/_2$ HCl; J = 1.0; = 10.90 $^n/_2$ HCl
Verbraucht zur Verseifung 7.85 $^n/_2$ KOH
entsprechend 0.2198 g KOH

Zufolge Prozesses kommen auf

56 g KOH : 196 Linalylacetat und auf
0.2198 : x
x = 0.7693 g Linalylacetat entsprechend
51.413 % der Einwage als Acetat.

Probe 2. Bestimmung des bereits vorhandenen Acetates. Verwendet: 1.1003 g Ol. lavandulae.

Verwendet zur Verseifung 18.0 ccm $^n/_2$ KOH; J=0.75; =13.50 ccm $^n/_2$ KOH
Zurücktitriert 8.8 ccm $^n/_2$ HCl; J=1.0; = 8.80 $^n/_2$ HCl
Verbraucht daher zur Verseifung der Einwage: 4.70 $^n/_2$ KOH
entsprechend 0.1316 g $^n/_2$ KOH.

Zufolge des obigen Prozesses entspricht dies 0.4606 g oder 41.861 % freiem Linalylacetat.

Gesamtmenge des Linalylacetates nach Acetylierung 51.413 %
Gehalt an freiem Linalylacetat 41.861 %
Die Differenz von 9.552 %

ist als freies Linalool vorhanden. Da nun 196 Acetat 154 Linalol entspricht, so ist x = 7.505 % als freies Linalol vorhanden.

Der Gehalt des Lavendelöles betrug also an

| | |
|---|---|
| Linalylacetat | 41.861 % |
| freiem Linalool | 7.505 % |

Versuch VII. Bestimmung von Benzaldehyd, Eugenol, Linalool, Linalylacetat und Palmitinsäure neben Terpentinöl.

Methode:

Kombinationen der vorhergehenden Verfahren.

Die Probe wurde zunächst 3mal mit Natriumbisulfit ausgeschüttelt und die Bisulfitverbindung durch wiederholtes Waschen mit Äther von den übrigen Substanzen befreit.

Die abgeschiedene Bisulfitverbindung des Benzaldehydes wurde durch Natriumhydroxyd aufgespalten, mit Essigsäure neutralisiert und daraus

durch Zusatz von überschüssigem Phenylhydrazinhydrochlorid der Aldehyd als Hydrazon abgeschieden und gewogen. (Vergl. Versuch III.)

Die von Benzaldehyd befreite ätherische Lösung der anderen Bestandteile wurde in der Kälte 3mal mit 10% Kaliumkarbonat ausgeschüttelt, wobei die Palmitinsäure in Lösung ging. Die vereinigten Karbonatlösungen wurden durch verdünnte Schwefelsäure zersetzt und ihnen die abgeschiedene Palmitinsäure durch 3maliges Ausäthern entzogen. Nach Verdunstung im tarierten Gläschen und Trocknen kam sie als solche zur Wägung.

Die nach Entfernung der Palmitinsäure und des Benzaldehyds verbleibende Ätherlösung wurde nun 6mal in der Kälte mit je 5 ccm 15%iger Natronlauge ausgeschüttelt und nach jedesmaliger Ausschüttelung ca. 1 Stunde stehen gelassen. Hierbei ging das Eugenol als Eugenol-Natron in Lösung und wurde darin nach der Methode von Thoms, wie früher angegeben, bestimmt.

Der Rückstand, aus Linalool, Linalylacetat, Terpentinöl und Alkohol in ätherischer Lösung bestehend, wurde mit Äther in einen 100 ccm-Kolben gespült und durch denselben Stoff bis zur Marke aufgefüllt. In je 50 ccm davon wurde die Bestimmung von Linalool und Linalylacetat nach der bei Versuch VI angegebenen Methode durchgeführt, während sich der Gehalt an Terpentinöl aus der Differenz berechnet.

| Einwagen: | 0.6893 g | Palmitinsäure |
|---|---|---|
| | 1.9505 g | Eugenol |
| | 4.1283 g | Benzaldeyd |
| | 2.2107 g | Lavendelöl |
| | 6.5120 g | Alkohol |
| | 72.2658 g | Terpentinöl |

Diese Einwagen gaben dem Volumen nach genau 100 ccm. Verwendet zur Untersuchung 50 ccm = 43.8783 g.

Gesamtgewicht der Einwagen: 87.7566 g.

Bestimmung des Benzaldehyds als Hydrazon:

| | |
|---|---|
| Glas + Filter nach Trocknung bis zur Gewichtskonstanz | 23.6780 g |
| dto. + Hydrazon | 27.3918 g |
| Osazon-Gewicht | 3.7138 g |

entsprechend 2.0085 g Benzaldehyd in 50 ccm der Probe oder 97.303% der verwendeten Menge.

Auf die Gesamteinwage gerechnet, ergibt sich der Gehalt an Benzaldehyd, wie folgt:

Berechnet: 0.704%; gefunden: 4.577%.

Bestimmung der Palmitinsäure:

| | |
|---|---|
| Filtergläschen leer: | 20.5280 g |
| dto. + Palmitinsäure: | 20.8519 g |
| Palmitinsäure: | 0.3239 g = 93.979% |

Auf die Gesamteinwage berechnet: Palmitinsäure.

Berechnet 0.785%; gefunden: 0.738%.

Bestimmung des Eugenols:

Glas + Filter nach Trocknung zur Gewichtskonstanz: 25.4263 g
dto. + Ester 26.3310 g

Ester-Gewicht: 0.9067 g.

Eugenol $\% = \frac{4100\,(a + 0.55)}{67\,b} = 91.280\%$, wenn für $b = 0.97525$ g gesetzt wird.

Auf die Gesamteinwage berechnet, ergibt sich ein Eugenol-Gehalt:
Berechnet 2.222%; gefunden: 2.028%.

Bestimmung des Linalools und Linalylacetates.

Der von der Eugenol-Bestimmung verbleibende Rückstand wurde in einen 100 ccm-Kolben gebracht und durch Äther auf 100 aufgefüllt. In je 50 ccm der Lösung, entsprechend der halben Einwage, wurden nun Linalool und Linalylacetat für sich nach der früheren Methode bestimmt.

I. Bestimmung des freien Linalylacetates.

Verwendet $^1/_2$ der Einwage = 21.93915 g.

Zur Verseifung verwendet:

25 ccm $^n/_2$ KOH; J = 0.75; = 18.75 $^n/_2$ KOH
Zurücktitriert: 16.475 $^n/_2$ HCl; J = 1.0; = 16.475 $^n/_2$ HCl

Verbraucht zur Verseifung daher: 2.275 $^n/_2$ KOH = 0.0637 g Kaliumhydroxyd. Diese entsprechen nach dem Früheren 0.2229 g freiem Linalylacetat = 1.015%.

II. Bestimmung des freien Linalools als Acetat.

Einwage 21.93915 g als Acetylat.

Verwendet: 25 ccm $^n/_2$ KOH; J = 0.75; = 18.75 $^n/_2$ KOH
Zurücktitriert: 5.95 $^n/_2$ HCl; J = 1.0; = 5.95 $^n/_2$ HCl
Zur Verseifung verbraucht 2.80 $^n/_2$ KOH =

0.0784 g KOH entsprechend 0.2744 g Linalylacetat.
Freies Linalylacetat vorhanden: 0.2229 g
nach Acetylierung Linalylacetat vorhanden: 0.2744 g
Die Differenz von: 0.0515 g

entspricht dem freien Linalool, d. i., da 196 Acetat 154 Linalool entsprechen,

0.0404 g freies Linalol, entsprechend 0.184%.

| Berechnet: | | Gefunden: | |
|---|---|---|---|
| Linalool: | 0.188% | | 0.184% |
| Linalylacetat: | 1.054% | „ | 1.015% |

Die Differenz ergibt den Gehalt an Terpenen.

Da nun zufolge Versuch VI das verwendete Lavendelöl folgende Gehalte zeigt:

Linalol 7.505%

Linalylacetat 41.861%, so entspricht die oben gefundene Menge einem Gehalt von 2.438 g Lavendelöl in der Einwage = 110.282%.

Zusammensetzung der Probe:

| | Berechnet | Gefunden |
|---|---|---|
| Benzaldehyd | 4.704% | 4.577% |
| Palmitinsäure | 0.785% | 0.738% |
| Eugenol | 2.222% | 2.028% |
| Lavendelöl | 5.038% | 5.556% |
| Terpentinöl | 87.251% | 87.101% |
| | 100.00 | |

# III. Mikrochemische Arbeiten.



## 27. Mikrochemische Reagenzien.[1]

Von W. Lenz.

Bei der experimentellen Durcharbeitung des an der hiesigen Universität eingeführten Lehrganges der mikrochemischen Analyse sind eine Reihe von Beobachtungen gemacht worden, deren Ergebnisse von allgemeinerem Inseresse sein dürften. Davon soll hier zunächst das mitgeteilt werden, was betreffs der Reagenzien ermittelt wurde, deren Reinheit und entsprechende Beschaffenheit das erste und wesentlichste Erfordernis für genaues Arbeiten ist. Bekanntlich nehmen wässerige Flüssigkeiten, und besonders die starken Säuren, aus Glas Alkalien, Kalk und gegebenenfalls auch andere Stoffe auf. Verdunstet man ein Tröpfchen starker Schwefelsäure auf einem für mikroskopische Untersuchungen bestimmten Objektträger aus Glas, so erhält man einen unter dem Mikroskop deutlich sichtbaren Rückstand, in dem sich mindestens Calcium und Natrium mikrochemisch leicht nachweisen lassen; findet die Verdunstung auf einem Objektträger aus geschmolzenem Quarz statt, so ist der Rückstand quantitativ geringer, doch lassen sich auch dann noch Calcium und Natrium zweifellos darin erkennen. Die aus dem Glase aufgenommenen Bestandteile stören, so daß man für genaue Untersuchungen wässerige Flüssigkeiten und die flüssigen Säuren nicht in Glasgefäßen aufbewahren darf, sondern zu Gefäßen aus geschmolzenem Quarz greifen muß. Für weniger genaue Untersuchungen, wie sie zum Beispiel von Anfängern ausgeführt werden, genügt es, die flüssigen Reagenzien in Gefäßen aus widerstandsfähigem Glas aufzubewahren und sie zu erneuern, sobald eine Verunreinigung darin erkennbar wird. Für Alkohol genügt das Glas der gewöhnlichen Standgefäße. Zur Aufbewahrung der in großen Mengen gebrauchten Flüssigkeiten eignen sich Flaschen von 50 ccm Fassungsvermögen mit gut eingeschliffenen Deckelstöpseln. Für die Quarzgefäße wurde die Form der Kolben nach Erlenmeyer gewählt, weil sie standfest und für die Reinigung am günstigsten ist. Durch ein übergestülptes, leichtes Becherglas lassen sich die Verschlüsse dieser Kolben vor Staub und verunreinigenden Dämpfen schützen. Die Form hat sich bewährt; die Kölbchen sind mit Deckel-

---

[1]) Vgl. Ztschr. f. analyt. Chem. 1913.

stöpsel etwa 9.5 cm hoch, haben rund 4 cm größten Durchmesser und etwa 17 mm äußere Halsweite. Das Einschleifen der Stöpsel war mit eisenhaltigem Korund bewirkt; Spuren des Schleifmittels hatten sich in feinen Rissen und Höhlungen sowohl des Stöpsels als auch der Flaschen festgesetzt. Sie mußten durch wochenlange, wiederholte Behandlung der Gefäße mit rauchender (38.5% $HCl$ enthaltender) Salzsäure entfernt werden, ehe man die Gefäße in Gebrauch nehmen konnte. Dem Auslaugen mit starker Salzsäure folgte deren Entfernung mit gewöhnlichem, schließlich mit dem für mikrochemische Zwecke besonders hergestellten destillierten Wasser (siehe unten); dann mußten die Gefäße noch auf 300—400° erhitzt werden, während man einen Strom Gebläseluft hindurchleitete, um die letzten, in feinsten Höhlungen zurückgehaltenen Spuren Chlorwasserstoff zu entfernen. Diese Behandlung erfordert bei halbdurchsichtigem Quarz viel, bei durchsichtigem weniger Mühe. Ein feines Streifchen aus empfindlichem Lackmuspapier muß, mit einem Tröpfchen Wasser befeuchtet, mindestens eine Woche lang in dem verschlossenen Kolben ohne Veränderung seiner Färbung aufbewahrt werden können, wenn das Gefäß zur Aufnahme eines Reagenses geeignet sein soll. Diese Quarzgefäße wurden für Wasser, Ammoniak, Essigsäure, Salpetersäure, Salzsäure, Schwefelsäure verwendet. Als Vorratsgefäß für Wasser diente eine Flasche aus reinem Silber mit möglichst gut schließendem Silberstöpsel.

Das Silber gewinnt man am besten aus den Rückständen von Halogensilber, die in jedem größeren chemischen Laboratorium reichlich abfallen. Sie müssen gesammelt, ausgewaschen und getrocknet werden. Je 100 g des feinen Pulvers werden mit 70 g Calciumkarbonat und 4 g Kohlepulver gemischt und das Gemenge im hessischen Tiegel, am besten unter Verwendung eines Rösslerschen Goldschmelzofens, bis zum ruhigen Fließen und dann noch etwa eine Stunde lang weiter erhitzt, so daß alles Silber in einen schönen König zusammengeschmolzen ist. Nach dem Erkalten wird der Tiegel zerschlagen, der König von der Schlacke mechanisch getrennt und durch Erhitzen mit Salzsäure sowie durch Abbürsten mit Wasser gereinigt. Das so erhaltene Silber ist fast chemisch rein; es muß ohne Zusatz zur Anfertigung der getriebenen Silberflasche verwendet werden. Aus 330 g Silber erhielt ich eine Flasche von etwa $^1/_4$ l Fassungsraum und 190 g Gewicht (mit Stöpsel); 105 g dickes Silberblech wurden als überschüssig zurückgeliefert. Ein Teil dieses Überschusses wurde nochmals geschmolzen und zu Draht von 2 mm Dicke ausgezogen. Stäbe aus diesem Drahte dienten zur Entnahme benötigter Wassertröpfchen aus den Vorratsgefäßen. Da der Silberstöpsel nicht so völlig luftdicht schloß, wie die eingeschliffenen Glas- oder Quarzstöpsel der gewöhnlichen Standgefäße, so wurde er mit einer Gummikappe auf dem Standgefäß befestigt. Die Silberflasche büßt im Arbeitsraume für chemische Untersuchungen rasch Glanz und Ansehen ein, man läßt sie daher zweckmäßig äußerlich vergolden. Die vergoldete Flasche muß jedoch durch mehrtägiges Erhitzen mit wiederholt erneuertem, vorher ausgekochtem destillierten Wasser von jeder Spur zurückgehaltenen Goldbades sorgfältig befreit werden, ehe sie in Gebrauch genommen wird.

Das Formen meiner Silberflasche hat 20 Mark, ihre Vergoldung 5 Mark gekostet.

Zur Darstellung von reinem, das heißt von festen Bestandteilen und Ammon freiem Wasser wurde ein Kochkolben aus Jenenser Glas von etwa 1.5 l Inhalt mit etwa 15 cm langem Halse benutzt. Darin wurde etwa 1 l destilliertes Wasser, wie es für gewöhnliche Untersuchungen benutzt wird, mit 10 g Kaliumbisulfat und 1 g Kaliumpermanganat über Nacht stehen gelassen, dann ein Quarzkühler angefügt und destilliert. Die erst übergehenden 100 ccm verwendet man zum Ausspülen der Gefäße; die darauf folgenden 300 ccm werden in einer Quarzvorlage gesammelt und zur Füllung des silbernen Vorratsgefäßes verwendet. Als Kühler diente ein 50 cm langes Rohr aus völlig durchsichtigem Quarzglase von 0.7 mm Wandstärke und 6 mm lichtem Durchmesser. Dieses Rohr war 9 cm vom einen Ende in einem Winkel von 60—70° gebogen; der kürzere Schenkel ragte mit seinem schräg abgeschliffenen Ende mindestens 1.5 cm weit unterhalb des Verschlußkorkes frei in den Hals des Destillierkolbens hinein, der längere Schenkel trug einen 25 cm langen Kühlmantel aus Glas. Das Kühlrohr muß mindestens 6 mm lichte Weite besitzen und nach dem Kolben zu schräg abgeschnitten sein; andernfalls verdichtet sich schon auf der Kolbenseite ein Tröpfchen Wasser, das nicht in den Kolben zurückfällt und zu Verunreinigungen des Destillates Veranlassung geben kann. So wurde bei Verwendung eines Rohres von 4.8 mm lichter Weite einmal ein ganz schwach rosenfarbiges Destillat gewonnen trotz größter Vorsicht bei Leitung der Destillation, die ein direktes Überspritzen des Kolbeninhaltes ausschloß. Bei Verwendung des Kühlrohres von 6 mm lichter Weite ist eine Verunreinigung des Destillates niemals bemerkt worden.

Was nun die einzelnen flüssigen Reagenzien betrifft, so wurden sie folgendermaßen hergestellt:

Ammoniak. Aus stärkster, 25—30%iger Ammoniakflüssigkeit wurde das Gas durch gelindes Erwärmen ausgetrieben und durch ein Quarzrohr in 40 ccm reines, eisgekühltes Wasser geleitet. Das Wasser war im Quarzkölbchen auf der technischen Wage tariert; sobald das Gewicht seines Inhalts auf etwa 44.5 g gestiegen war, wurde es auf der technischen Wage genauer festgestellt und so viel reines Wasser zugefügt, daß die Flüssigkeit im Quarzkölbchen 10% $NH_3$ enthielt. Es steht noch nicht fest, ob diese Flüssigkeit das Quarzglas mit der Zeit doch etwas angreift.

Essigsäure. Reinster Eisessig wurde aus einem Rundkölbchen von geschmolzenem Quarz in das als Standgefäß dienende tarierte Quarzkölbchen destilliert und dem Destillate so viel reines Wasser zugewogen, daß 90prozentige Essigsäure entstand.

Salpetersäure. Zur Destillation der Salpetersäure wurde ebenfalls ein Rundkölbchen aus Quarz von etwa 50 ccm Fassungsvermögen benutzt. Das seitliche Ansatzrohr zweigte etwa 1.5 cm über der Kugel von dem 15 cm langen und außen etwa 14 mm weiten Steigrohre ab. Letzteres sollte durch ein passendes, aber nicht eingeschliffenes Reagier-

rohr aus Quarz geschlossen werden. Der Verschluß erwies sich jedoch als nicht genügend; die Dämpfe entwichen aus dem Steigrohre und konnten nicht durch das Ansatzrohr gesammelt werden. Es wurde nun das Steigrohr mit feuchtem Filtrierpapier umwickelt, so daß es von außen durch ein mit der Öffnung nach unten darüber gestülptes, möglichst enges Reagierrohr und den Filtrierpapierwulst abgedichtet werden konnte. Der Quarzkolben wurde in ein Bad von gepulvertem Graphit eingebettet, der sich in einer halbkugeligen Eisenschale von 8.5 cm Durchmesser befand und diese durch eine Mastesche Lampe mit doppeltem Ringbrenner vorsichtig erhitzt. Die Destillation ging nun glatt von statten, während das dichtende Filtrierpapier durch zeitweises Aufspritzen von etwas Wasser feucht erhalten wurde. Dabei traten keine Salpetersäuredämpfe an das Papier, denn dieses reagierte nach Beendigung der Destillation neutral und sah unverändert weiß aus. Zur Destillation wurden 24 ccm reinste Salpetersäure des Handels von 1.4 spezifischem Gewicht bis auf etwa 0.5 ccm abdestilliert in eine eisgekühlte Quarzvorlage, deren Inhalt dann mit reinem Wasser auf einen Gehalt von 30% $NO_3H$ zu verdünnen war. Das unverdünnte Destillat war vollständig farblos und zeigte keine gelben Dämpfe; dagegen war die noch nicht destillierte Säure schwach gelblich mit deutlich gelben nitrosen Dämpfen. Der Rückstand im Quarzkolben wurde in einen Platintiegel übergespült; er wog bei 130° getrocknet 0.0014 g, nach dem Glühen 0.0009 g. Die mikrochemische Untersuchung wies darin hauptsächlich Eisen, daneben Natrium und Kalk nach. Die Reinigung des aus halb durchsichtigem Quarz bestehenden Kolbens erwies sich recht schwierig. Nach wiederholtem, stundenlangem Auslaugen mit destilliertem Wasser waren immer noch Spuren Säure im Geräte vorhanden, und es bedurfte fünfmaligen, sorgfältigen Erhitzens auf etwa 300—400° C unter Durchleiten von Gebläseluft, bis alle Säuredämpfe verjagt waren, das heißt, bis empfindliches feuchtes Lackmuspapier von der durch das erhitzte Gefäß getriebenen Gebläseluft nicht mehr verändert wurde.

Salzsäure. Chlorwasserstoffgas, ClH, im Kippschen Apparate aus sublimiertem Salmiak in Stücken und Schwefelsäure entwickelt, mit Schwefelsäure gewaschen, wurde mit einem Quarzrohre auf 30 g reines, in einem eisgekühlten Quarzkölbchen befindliches Wasser geleitet, so daß das Quarzrohr nicht eintauchte. Dabei wird das Gas lebhaft verschluckt; ist das Gewicht des Kölbcheninhaltes auf etwas über 40 g gestiegen, so unterbricht man die Arbeit und fügt dem Kölbcheninhalte so viel reines Wasser zu, daß eine Säure mit 25% Cl H erhalten wird.

Schwefelsäure. Die Rektifikation der reinsten Schwefelsäure des Handels geschah wie die der Salpetersäure, doch wurde dem Kolbeninhalte ein Stückchen Platindraht zugefügt, der Kolben bis über das seitliche Ansatzrohr in einen Aufbau aus Asbestpappe eingehüllt und dieser Aufbau bis zum seitlichen Ansatzrohre mit Graphitpulver gefüllt. Zum Erhitzen auf 338° — den Siedepunkt der Schwefelsäure — genügt die bei der Salpetersäure angewendete Mastesche Lampe; die unteren Teile der Eisenschale gerieten bei der Destillation ins Glühen. Die zuerst abdestillierenden Kubikzentimeter werden für sich aufgefangen und besei-

tigt; sie enthalten viel Wasser, gegebenenfalls Spuren Salpetersäure, die von der reinen Schwefelsäure aus der Luft chemischer Arbeitsräume leicht angezogen werden, besonders wenn die Standgefäße von Schwefelsäure und Salpetersäure nebeneinander stehen. Die danach im Quarzkölbchen aufgefangene Schwefelsäure wird in Eis gekühlt und dann mit eisgekühltem reinen Wasser unter kräftigem Bewegen höchst vorsichtig und allmählich auf einen Gehalt von 65°/₀ $SO_4H_2$ verdünnt. Ein Springen des Quarzkölbchens ist dabei nicht zu befürchten, wohl ein Spritzen der Säure bei unvorsichtigem Wasserzusatz; die starke Erhitzung und das Spritzen muß unter allen Umständen durch langsame Arbeit und gute Kühlung vermieden werden. Ein Gehalt der Verdünnung von 64.5°/₀ $SO_4H_2$ würde der Zusammensetzung des Trihydrates $SO_4H_2 + 3H_2O$ entsprechen.

Ein Tropfen der unverdünnten oder der verdünnten Säure von etwa 0.05 g Gewicht soll, auf einem Objektträger aus geschmolzenem und geschliffenem Quarz verdampft, keinen unter dem Mikroskop sichtbaren Rückstand hinterlassen. Es ist nun nicht ganz leicht, die Verdampfung von Schwefelsäure so auszuführen, daß der Rückstand auf einem kleinen Flecke gesammelt zur Erscheinung gelangt. Die Schwefelsäure hat nämlich, wie Essigsäure und viele andere Flüssigkeiten, die unangenehme Eigenschaft, sich beim Erwärmen auszubreiten und die erhitzte Stelle zu fliehen. Will man die Fortbewegung des Tropfens vermeiden, so muß man beim Erhitzen das auf passende Größe gebrachte Mikroflämmchen kreisförmig um den zu erhitzenden Tropfen führen und diesen so gleichsam von allen Seiten anheizen; das erfordert Geschick. Leichter gelingt die Erhitzung von allen Seiten bei Benutzung einer ebenen Kupferplatte, die zweckmäßig 4 mm dick, 16 cm lang und 6 cm breit ist. Die Platte ist an ihren vier Ecken mit kreisrunden Durchbohrungen von etwa 1 cm Durchmesser versehen, deren Ränder von jeder der beiden nächsten Kanten etwa 1 cm entfernt sind. Eine solche Kupferplatte kann man auf einem gewöhnlichen Kochringe mit dem Bunsenbrenner erhitzen und dabei die Objektträger so auflegen, daß jeder aufgebrachte Flüssigkeitstropfen über der Mitte einer Durchbohrung sich befindet. Die Verdampfung geht dann ohne wesentliche Wanderung des Tropfens von statten, und der Verdampfungsrückstand findet sich gesammelt über der Mitte der Plattendurchbohrung. Zum Abheben des mit einer Ecke über den Rand der Kupferplatte hinausragenden Objektträgers bedient man sich einer an den Greifspitzen mit Asbestpapier umkleideten kleinen Metallzange, da die Berührung des heißen Objektträgers mit kaltem Metall mißlich ist und Glasplatten dabei oft springen. Die beschriebene Heizplatte aus Kupfer hat sich auch beim Verdampfen anderer, beim Erhitzen fliehender Flüssigkeiten bewährt. Sie leistet zum Beispiel bei Darstellung der Teichmannschen Häminkristalle die besten Dienste. In jedem Falle muß die Größe der Erhitzung der betreffenden Flüssigkeit angepaßt werden; sie muß also bei Essigsäure wesentlich geringer sein als bei Schwefelsäure.

Weingeist wurde unter Benutzung einer Vorschrift von Dunlop[1]) aldehydfrei erhalten. Danach werden 1,3 g $NO_3Ag$ in 3 ccm Wasser gelöst,

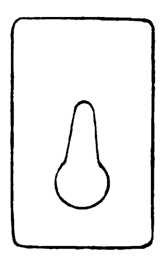
[1]) The Journal of the American chemical Society, 28, 395—398 (1906).

die Lösung in einem Glasstöpselgefäße mit reinstem absoluten Alkohol des Handels (99.5%ig) zu 1 l aufgefüllt und gut gemischt. Dann löst man 3 g reinstes Ätzkali in 10—15 ccm warmem Alkohol und gießt die Lösung vorsichtig, ohne zu schütteln, in die Silberlösung. Die Mischung bleibt über Nacht stehen, wird dann durch Umschütteln gut gemischt, zum Absetzen hingestellt, die klare Flüssigkeit abgehebert und abdestilliert. Der so gewonnene, etwa 98% Äthylalkohol enthaltende Weingeist ist neutral, er färbt sich mit reinem Ätzkali nicht und ist auch für Arbeiten mit Platinchlorid geeignet.

Platinchlorid. Die käufliche Platinichlorwasserstoffsäure wird in 80 volumprozentigem, reinem Weingeist gelöst, die Lösung filtriert und in einer Platinschale über Schwefelsäure bei Lichtabschluß austrocknen gelassen. Den völlig trockenen Rückstand löst man in 9 Gewichtsteilen reinen Wassers und bewahrt die Lösung in einem wohl gereinigten Fläschchen aus durchsichtigem Quarze mit eingeschliffenem Stöpsel auf. Diese Flasche muß vor Ammoniakdämpfen geschützt bleiben. Das Reagens wird leicht durch Aufnahme von Ammoniak (aus der Luft) oder von Kali (aus Glasgeräten) verunreinigt. Es darf beim Verdunsten eines Tröpfchens von 1 cmm auf einer durchsichtigen Quarzplatte in ammoniakfreier Luft keine Oktaëder hinterlassen. Sollte eine Filtration nötig sein, so kann sie durch ein Filter aus aschefreiem Filtrierpapier von 2—3 cm Durchmesser, das man einem passenden Ringe aus Platindraht feucht andrückt, leicht ausgeführt werden.

Zur Aufbewahrung der festen Reagenzien hat Behrens weithalsige Gläschen mit Deckstöpsel von etwa 5 cm Höhe, 1 cm Durchmesser und etwas über 2 ccm Fassungsraum eingeführt. Ein Fläschchen dieser Form, aber von Quarz, dient auch für Platinchlorid. Diese Fläschchen haben sich sehr bewährt, doch lassen sich aus ihnen Reagenspapiere oder Fäden nur mit einer Pinzette leicht entnehmen. Für diese Papiere, die Reagensfäden und für eckige Metallstückchen eignen sich Gläschen mit eingeschliffenen Deckelstöpseln ohne Hals, aber sonst nach Art und Größe der Behrensschen Gläschen am besten; für lichtempfindlichen Inhalt läßt man sie zweckmäßig aus braunem, anaktinischem Glase anfertigen. Bei den Gläschen mit (verengtem) Halse setzen sich die eingeschliffenen Stöpsel leicht fest, so daß das Gefäß dann nicht oder schwierig geöffnet werden kann. In diesem Fall leistet der in nebenstehender Fig. 2 in halber linearer Größe gezeichnete Stöpselheber die besten Dienste. Er ist der bekannten Knopfgabel des Militärs nachgebildet, besteht aber aus hart gehämmertem, 1 mm starkem Nickelblech. Will man ihn benützen, so führt man den Deckelteil des Stöpsels durch die gerundete Öffnung, schiebt den Hals des Stöpsels in den sich verjüngenden Schlitz, bis er Halt findet, und zieht nun, während man mit Zeige- und Mittelfinger der einen Hand quer unter dem Blech dieses wagrecht hält oder es sonst in ähnlicher Weise festlegt, mit der anderen Hand das Fläschchen kräftig senkrecht nach unten. Die Entfernung selbst sehr

Fig. 2.



fest sitzender Stöpsel ist mir auf diese Weise bisher fast immer ohne Unfall gelungen.

Was nun die einzelnen festen Reagenzien betrifft, so kann darüber noch folgendes mitgeteilt werden: Ammonium-Uranylacetat. Zur Darstellung werden 10 g sogenanntes Uranylazetat natriumfrei in einer großen Platinschale mit 20 g Ammonacetatlösung und 80 g Wasser zum Sieden erhitzt. Dabei bleibt in der Regel etwas gelbes Pulver (etwa 0,2 g) ungelöst. Man läßt erkalten, filtriert von dem Ungelösten in eine Platinschale ab und verdunstet das Filtrat auf dem Wasserbade zur Kristallisation. Die Kristalle werden auf einem Porzellantrichter mit Filterplättchen abgesaugt, mit wenig kaltem Wasser gewaschen und zwischen aschefreiem Filtrierpapier an der Luft getrocknet. Durch Eindampfen der Mutterlauge gewinnt man weitere Kristalle. Gesamtausbeute an brauchbarem Salze etwa 10 g. Der unlösliche Rückstand enthält meist Natrium. Das so gewonnene Reagens darf, in einem Tröpfchen Wasser gelöst, auf einem Objektträger aus Quarz keine mikroskopisch wahrnehmbaren Tetraëder oder andere Kristalle des regulären Systems erscheinen lassen.

Zur Darstellung der benötigten Ammonacetatlösung werden in einer Platinschale 5 Gewichtsteile reine, von brenzlichen Produkten freie, 10%ige Ammoniakflüssigkeit mit 6 Gewichtsteilen reiner 30%iger Essigsäure gemischt und bis zum Sieden erhitzt. Nach vollständigem Erkalten wird die Mischung mit Ammoniakflüssigkeit neutralisiert, durch einen Porzellantrichter filtriert und mit reinem Wasser auf ein spezifisches Gewicht von 1.032—1.034 gebracht. 100 Teile dieser Flüssigkeit enthalten rund 15 Teile Ammonacetat.

Ammonium-Rhodankobalt. Das Reagens nach N. Schoorl[1]) habe ich versucht, durch ein aus Rhodanwasserstoff und Kobaltoxydul dargestelltes Kobaltrhodanür zu ersetzen. In der Tat gelingt die Reaktion auf Quecksilber auch mit Kobaltrhodanür, aber sie ist dann nicht so scharf wie mit dem von Schoorl bevorzugten Gemenge, das Rhodanammonium enthält. Zu seiner Herstellung wurden 5 g Kobaltacetat mit 12.5 g Rhodanammonium im Porzellanmörser zusammengerieben, wobei Blaufärbung und teilweise Verflüssigung eintrat; nach Zusatz von 2 ccm Wasser löste sich bei gelinder Wärme auf dem Wasserbade alles zu einer dunkelblauen Flüssigkeit. Diese wurde unter stetem Rühren zum Brei abgedampft und dann im Schwefelsäure-Exsikkator erkalten gelassen. Die erkaltete Masse bildete feste Krusten, die, zerrieben und über Schwefelsäure völlig ausgetrocknet, ein blaues, stark Wasser anziehendes Pulver bilden, das in Fläschchen mit gut eingeschliffenen und vaselinierten Stöpseln aufbewahrt werden muß. Unter dem Mikroskop betrachtet besteht das Pulver aus schwach rötlichen Kristallen, die sich stellenweise oder ganz bläulich bis blau färben, je nachdem sie Wasser anziehen.

---

[1]) Beiträge z. mikrochem. Analyse. Wiesbaden, Kreidel 1909, S. 29. Zeitschrift f. analytische Chemie, 47, 220 (1908).

Von Metallen werden Zink und Zinn in größter Reinheit gebraucht. Zink „für gerichtliche Zwecke“ von Kahlbaum, Berlin C 25, hat bisher in allen Fällen genügt; es wurde von einem Goldschmiede nach Erhitzung in der Weingeistflamme zwischen polierten Stahlwalzen zu Blech von 0.07 mm und mehr ausgewalzt.

Zinn „Kahlbaum“ in Stangen wurde ebenso auf 0.01 mm und mehr Dicke gewalzt; es erwies sich dann als sehr geeignet. Für die meisten Zwecke werden die gewalzten Metalle zu Quadraten von 1—2 mm Kantenlänge geschnitten und so in Fläschchen aufbewahrt.

---

## IV. Arbeiten aus der Abteilung für die Untersuchung von Nahrungs- und Genußmitteln, technischen und Produkten aus den Kolonien.

---

## 28. Einleitender Bericht über die Tätigkeit der Abteilung.

Von W. Lenz.

Während des Kalenderjahres 1912 sind in der Abteilung eine beträchtliche Anzahl von Anfragen bearbeitet, die von den verschiedensten Seiten gestellt waren, und eine größere Anzahl von Untersuchungen ausgeführt. Von Nahrungs-, Genußmitteln, Gebrauchsgegenständen usw. wurden, um den Kandidaten für die Prüfung als Nahrungsmittelchemiker Gelegenheit zur Lösung praktisch wichtiger Aufgaben zu bieten, 224 Proben untersucht, nämlich:

| | |
|---|---|
| Arzneien und Arzneimittel | 8 |
| Backwaren | 3 |
| Biere | 3 |
| Branntwein | 5 |
| Brausegetränke | 5 |
| Butter | 19 |
| Drogen | 2 |
| Essenzen | 8 |
| Essig | 2 |
| Fleischwaren | 39 |
| Fruchtsäfte und Sirupe | 4 |
| Gebrauchsgegenstände, Spielwaren | 9 |
| Graupen | 1 |
| Hefe | 4 |
| Honig und Kunsthonig | 9 |
| Kaffee, Kaffeemischung, Kaffeeersatz | 12 |
| Übertrag | 133 |
| Übertrag | 133 |
| Kakao- und Schokoladewaren | 6 |
| Kampferspiritus | 1 |
| Konserven | 4 |
| Marmeladen | 1 |
| Mäuseweizen | 1 |
| Margarine und Speisefette | 15 |
| Mehle | 8 |
| Milch | 2 |
| Moorerde | 1 |
| Pilze | 1 |
| Reis | 1 |
| Salze | 3 |
| Speiseeis | 7 |
| Teigwaren | 4 |
| Wasser | 5 |
| Wein | 22 |
| Zucker, Zuckersirupe, Zuckerwaren | 9 |
| Zusammen | 224 |

Die Nahrungsmittel, Genußmittel und Gebrauchsgegenstände sind zum größten Teile von der Gemeinde Steglitz eingesendet; eine Anzahl Untersuchungen wurden für die Handelsgesellschaft deutscher Apotheker ausgeführt. In einigen wichtigen Fällen hatten sich die Gerichte an das Institut gewendet; wenige Untersuchungen sind wegen ihres besonderen Interesses für Private ausgeführt.

Betreffs der einzelnen Gegenstände dürften die folgenden Mitteilungen von allgemeinem Werte sein.

Von den Arzneimitteln sind die untersuchten Menstruationsmittel usw. interessant, weil sie durch Anzeigen in den Zeitungen zum Verbrauche empfohlen und zu einem Verkaufspreise vertrieben werden, der mindestens das Zehnfache der Herstellungskosten beträgt. Der ganze Vertrieb dieser Mittel ist bedingt durch die in den Abnehmerkreisen bestehende Unklarheit über die physiologischen Vorgänge. Man liest eine Zusicherung von Hilfe oder Erleichterung für den Eintritt der Periode, den man sehnlichst wünscht, und man kauft das Mittel in der stillen Erwartung, damit vielleicht die Natur zwingen zu können. Aber diese Erwartung ist trügerisch, die gezahlten Beträge — wie hoch sie auch sein mögen — sind fortgeworfen und den Schaden tragen Kreise, die auf größte Sparsamkeit im Leben angewiesen sind. Die kleinen Leute, die hier durch die Form der Anpreisung, die den Mitteln beigegebenen „Garantiescheine“ und sonstigen gedruckten Zusicherungen getäuscht und zu weitestgehenden Selbsttäuschungen verführt werden, gehören zu den geistig und wirtschaftlich schwachen; sie sollten gegen derartige Ausbeutungen geschützt werden. Die Urheber dieser Mittel gehören durchwegs auch nicht zu den Wohlhabenden. Die Zeitungsreklame frißt ihren Gewinn, so daß nur noch wenig übrig bleibt und wirklichen Vorteil haben nur die Zeitungen, also meist große, kapitalkräftige Unternehmungen, die leicht den auf so dunklen Wegen ihnen zufallenden Gewinn missen könnten. Ähnliches — und nicht besseres — läßt sich von den öffentlich angepriesenen Busenmitteln und anderen mehr oder minder auf Täuschung berechneten und zu unsinnigen Preisen in den Handel gebrachten Mitteln sagen. Einige Untersuchungsergebnisse werden das klar stellen.

*a)* Mensestropfen Isis bestanden aus 63 ccm eines schwach aromatischen, farblosen Destillates, in dem Zimt- und Nelkenöl erkannt werden konnten, und das in zwei verschiedenen Mustern jedesmal nur 12 g Alkohol in 100 ccm bestimmen ließ, weit weniger, als der Angabe des Fabrikanten entsprechen würde. Wert höchstens 30 Pf. mit Flasche, Preis 4 Mk. Der beigegebene „Garantieschein“ sagt: „In den meisten Fällen tritt die gewünschte Wirkung oder die Besserung des Zustandes schon nach dem Einnehmen einiger Teelöffel ein. In hartnäckigen Fällen dagegen kann eine weitere Anwendung von Isis nötig werden.“

*b)* „Glück auf! Menstruationspulver“ bestand aus 35 g Pulver von römischen Kamillen, die sich durch einen Aschengehalt von mehr als 11% als unrein, d. h. minderwertig kennzeichneten. Preis 3—6 Mk., Wert 30—60 Pf. Der Garantieschein lautet: „Das Menstruationspulver Glück auf wird mit gutem Erfolge gegen verzögerte und schmerzhafte Menstruation, sowie überhaupt gegen alle Krankheiten und Beschwerden der monatlichen Reinigung angewendet. Es ist von autoritativer, ärztlicher Seite glänzend begutachtet; infolge seiner krampfstillenden und schmerzlindernden Wirkung speziell auf die weiblichen Sexualorgane, sowie infolge seiner direkt menstruationsbefördernden Wirkung gilt es als ein ausgezeichnetes Mittel gegen obige Fälle. Man achte jedoch genau auf die Packung und auf das Wort Glück auf, da

sich viele Nachahmungen im Handel befinden, die ziemlich wertlos sind. Da es keine schädlichen und angreifenden Stoffe enthält, ist es in jedem Fall unschädlich und kann getrost selbst längere Zeit hindurch genommen werden, wofür volle Garantie geleistet wird.“ Und dieses ausgezeichnete Mittel ist nicht in das deutsche Arzneibuch aufgenommen worden!

*c)* Busenwasser Grazinol; 125 ccm aromatischer mit Ylang-Ylang und Orangenrindenöl parfümierte Flüssigkeit, enthielt in 100 ccm 50 g Äthylalkohol und 5 g wasserfreies Glyzerin. Sie ist mit Eosin gefärbt, daher im durchfallenden Lichte morgenrot, im auffallenden gelb schillernd, was sich für ein Toilettemittel gut macht. In einer Ankündigung war u. a. gesagt: „Dieses Busenwasser in Verbindung mit dem Busenpulver hat sogar bei älteren Damen noch eine pralle und zarte Büste zu erzeugen vermocht. Es ist daher in den hartnäckigsten und verzweifeltsten Fällen, selbst da, wo nur ganz geringe Anlage vorhanden ist, von durchschlagendem Erfolg.“ Die notwendige Anlage muß aber doch da sein und die durch das Eosin bewirkte zarte Rötung wird die Täuschung unterstützen.

*d)* Apotheker Möllers Hustentee bestand aus 60 g zerschnittenem Kraute von Polygonum aviculare, verunreinigt mit Pflanzen, die dem Knöterich vergesellschaftet wachsen. In der Anpreisung steht gedruckt: „Wunderbare Pflanze, deren heilsame Kraft schon seit langem gekannt und geschätzt wird.“

*e)* Apotheker Möllers Hustentropfen bestehen aus etwa 30 ccm einer fast farblosen Flüssigkeit, die schwach aromatisch und süßlich, etwa nach Pimpinell und Anis, dabei spirituös roch und schmeckte. Es handelte sich um ein aromatisches Destillat, das in 100 ccm 14 g Äthylalkohol enthielt.

*f)* Vinco-Brustpastillen. Die Schachtel enthielt 67 ganze Pastillen im Gesamtgewichte von 61 g und 11.3 g zu Gries zerfallene Pastillen, Aschengehalt 1.2%. In den Pastillen wurde über 80% Rohrzucker gefunden, daneben Süßholzpulver, sie waren mit Anis- und Fenchelöl aromatisiert. Dagegen enthielten sie keinen Salmiak und durften daher auch nicht als Salmiakpastillen im Sinne des Gesetzes bezeichnet werden.

Es ist schwer sich vorzustellen, was in den untersuchten Fällen die zugesicherte Wirkung ausüben soll, wahrscheinlich die Suggestion der mit dem Brusttone der Überzeugung vorgetragenen Versicherungen.

In den untersuchten Branntweinen konnte nirgends Methylalkohol nachgewiesen werden.

Mehrere Butterproben waren ranzig, zwei mit Azofarbstoffen gefärbt und anscheinend analysenfest gemacht. In einer Probe untersuchter Salbeiblätter wurden 2.44% ätherisches Öl festgestellt.

Bei Untersuchung der Kaffeeproben, und zwar des ganzen, gerösteten Kaffees, wurde zweimal eine Beimengung der gerösteten Samen von Lupinus angustifolius festgestellt, einmal außerdem noch geröstete Gerste.

In dem Mäuseweizen war kein Strychnin enthalten.

Die Moorerde sollte zur Bereitung von Bädern dienen. Bestimmt wurde in der Probe, wie sie vorlag:

| | |
|---|---|
| Trockenstoff (b. 120°) . . . . . | 46.27% |
| Wasser . . . . . . . . . . . | 53.73 „ |
| | 100.00% |

Die weiteren Bestimmungen wurden auf Trockenstoff berechnet. Die Trockensubstanz der Moorerde enthielt:

| | |
|---|---|
| Organische Stoffe (verbrennbar) . . | 72.91% |
| Mineralstoffe (Asche) . . . . . | 27.09 „ |
| | 100.00% |

Der Gehalt der Trockensubstanz an Stickstoff betrug 2.49%
entsprechend eiweißartigen Stoffen . . . . . . 15.53%

Von den Mineralstoffen waren, bezogen auf trockene Moorerde:

| | |
|---|---|
| Eisenoxyd ($Fe_2O_3 + Al_2O_3$) . . . | 1.80% |
| Schwefel (S) . . . . . . . . . | 0.39 „ |
| Kieselsäure ($SiO_2$) . . . . . . . | 22.69 „ |
| Phosphor (P) . . . . . . . . . | 0.17 „ |
| Sonstige unorganische Stoffe . . . | 2.04 „ |
| Zusammen | 27.09% |

Für die Zusammensetzung des Moorerde-Trockenstoffes ergibt sich danach etwa folgendes Bild:

| | |
|---|---|
| Organische Stickstoffsubstanzen . . | 15.53% |
| Sonstige verbrennliche Stoffe . . . | 57.38 „ |
| Eisenoxyd und Tonerde . . . . . | 1.80 „ |
| Schwefel . . . . . . . . . . | 0.39 „ |
| Kieselsäure . . . . . . . . . . | 22.69 „ |
| Phosphor . . . . . . . . . . | 0.17 „ |
| Sonstige unorganische Stoffe . . . | 2.04 „ |
| Zusammen | 100.00% |

Die Mineralstoffe zeigen eine Zusammensetzung wie bei typischer Moorerde. Der Eisengehalt ist nur gering, etwas höher als beim Schmiedeberger Moor, in dem 1.49% $Fe_2O_3$ bestimmt wurden. Als Eisenmoor kann die untersuchte Moorerde wohl nicht gelten. Der Schwefelgehalt des Schmiedeberger Moors beträgt 1.42%. Die mikroskopische Untersuchung zeigte vorwiegend Reste von Gewebselementen, die von Pflanzenorganen stammten. Die physikalische Beschaffenheit der Moorerde erlaubte, wenn auch mit einiger Mühe, ihre feine Verteilung zu der für Bäder geeigneten Form. Teilchen, die dabei die Haut zu verletzen geeignet waren, wurden nicht bemerkt. Die vorhandenen langen, zarten Wurzelfasern verteilten sich gleichmäßig, ohne die einheitliche Beschaffenheit des Breies zu stören. Bei geeigneter Vorbehandlung dürfte die der untersuchten entsprechende Moorerde zur Bereitung von Moorbädern sich eignen.

Unter den Salzproben befanden sich zwei Schloß-Bergfried-Salze, über die besonders berichtet ist, und ein Kochsalz. Dieses Kochsalz zeigte sich schwach feucht, war sonst aber von normaler äußerer Beschaffenheit. Es wurden darin 3.44% Wasser, 2.07% $SO_4Ca + 2\,aq$

und 0.68% $MgCl_2$ bestimmt. Die Vereinbarungen zur einheitlichen Untersuchung und Beurteilung von Nahrungs- und Genußmitteln sowie Gebrauchsgegenständen für das Deutsche Reich (Berlin, Springer, 1897) haben das Kochsalz merkwürdigerweise nicht berücksichtigt. Auch Röttger gibt in seinem Lehrbuch der Nahrungsmittel-Chemie (Leipzig, Barth, 1907) keine Normen zur Beurteilung, sondern sagt nur, daß J. König im Kochsalze verschiedener Herkunft bis zu 2.5% anderweitige Salze (Chlormagnesium, Natrium-, Calcium-, Magnesiumsulfat), bis zu 3.06% hygroskopisches und bis 3.1% gebundenes Wasser gefunden habe. Diesen Werten würde das untersuchte Salz noch vollständig entsprechen. Dagegen widmet das Schweizerische Lebensmittelbuch, fünfter Abschnitt (Bern 1908, Neukomen & Zimmermann), S. 23 und 24 dem Kochsalz einen eigenen Abschnitt, in dem es zu IV, Beurteilung, heißt: Das Kochsalz muß rein weiß, trocken, geruchlos und von rein salzigem Geschmacke sein. Es darf unlösliche Bestandteile und Kaliumverbindungen nur in Spuren und von den gewöhnlichen Verunreinigungen, wie Natriumsulfat und Calciumsulfat nicht mehr als 1%, von Magnesiumchlorid nicht mehr als 0.5% enthalten. Giftige Metallverbindungen dürfen darin nicht enthalten sein. Diesen strengeren Anforderungen entsprach die untersuchte Ware wegen ihres Gehaltes an Calciumsulfat und Magnesiumchlorid nicht. Sie ist als minderwertige technische Ware bezeichnet worden; es wäre dringend zu wünschen, daß durch Annahme der strengeren schweizerischen Anforderungen derartige Produkte von der Verwendung als Speisesalz ausgeschlossen würden.

Die Teigwaren bestanden alle aus sogenannten Eiernudeln; drei davon waren künstlich gefärbt, und bei zweien war die Färbung auf der Packung deklariert. Alle enthielten ätherlösliche gepaarte Phosphorsäure, am meisten die nicht gefärbte Ware, die auch sonst die besten Eigenschaften zeigte, aber durch den Mangel an künstlicher Färbung wenig ansehnlich war.

## Kolonialprodukte.

Nahrungs- und Genußmittel. 1. Eine Probe sogenannter Madagaskarbohnen aus dem Rufiyi-Gebiete sollten möglichst eingehend bezüglich Verwendung zur Margarinefabrikation begutachtet werden. Die Bohnen wurden als Samen der Canavalia ensiformis D. C. bestimmt. Nach Dragendorff ist die Pflanze in Südasien, Ostindien, Venezuela heimisch. Hülsen und Samen werden als Gemüse, letztere auch bei Frauenkrankheiten und zur Darstellung des Stärkemehles, das Blatt als Antarthritikum gebraucht. Die chemische Untersuchung der Bohnen ergab:

10.50% Wasser (Trockenverlust bei 100°)
3.28 „ Mineralstoffe (Asche)
3.49 „ Fett (Ätherextrakt)

Der geringe Fettgehalt schließt eine Fettgewinnung zum Zwecke der Margarinefabrikation aus. Die Bohne wird in ihrer Heimat als Futtermittel gebraucht, soll jedoch nur jung verwendbar sein, da bei älteren Bohnen Vergiftungserscheinungen beobachtet worden sind.

2. Eine nur 15 g schwere Probe grobpulveriger Pflanzensubstanz, die vom finnischen Meerbusen stammt; sie wird angeblich für die englische Marine in größeren Mengen gesammelt und soll als Nahrungsmittel Verwendung finden. Es wird Feststellung ihres bezüglichen Wertes erbeten. Die mikroskopische Untersuchung zeigte, daß eine auf Bäumen wachsende Flechte vorlag. Chemisch bestimmt wurde:

88.32% Trockenstoff bei 100° C, mithin
11.68 „ Feuchtigkeit, ferner
1.07 „ Mineralbestandteile (Asche)
0.48 „ Stickstoff, mithin
3.00 „ Stickstoffsubstanz
6.68 „ Ätherextrakt, sogenanntes Rohfett, es waren jedoch nur
5.48 „ in Petroläther lösliches sogenanntes Reinfett; die Differenz
1.20 „ bestand aus einer kristallisierten Substanz, die durch Waschen mit warmem 90%igem Alkohol und darauffolgendes Umkristallisieren aus Äther in gelben, mikroskopischen, flachen Prismen gewonnen werden konnte, deren Endflächen meist rechtwinkelig abgeschnitten erschienen und deren Schmelzpunkt bei 196° gefunden wurde. Diese Substanz ist wahrscheinlich identisch mit der Carbousninsäure von O. Hesse (Liebigs Annalen, Bd. 137, S. 241 und Bd. 284, S. 157). Das Reinfett erwies sich als ein Glyzerid, dessen Jodzahl zu 22.5 gefunden wurde.

3. Wenige Gramme Cardamom seeds zur Bewertung. Die Samen besaßen Ansehen und Gewicht der Kardamomsamen, waren jedoch meist 4 mm lang, während das Arzneibuch nur die Früchte aufgenommen hat, deren Samen 2—3 mm lang sein sollen. Die Ware ist daher als Arzneimittel nicht zu verwerten. Ihr Aschegehalt wurde zu 4.34% der lufttrockenen Ware bestimmt, ist also sehr niedrig; für offizinelle Ware sind bis 10% Asche gefunden. Die untersuchten Samen waren mäßig stark aromatisch und konnten gut als Gewürz Verwendung finden.

Harze. Das am Bismarck-Archipel und in Neu-Guinea vorkommende Harz des „Gully-Baumes“ der Südsee (wahrscheinlich Canarium commune L.) erwies sich durch die leicht erhältlichen Amyrinkristalle als Elemi; es bestand aus harten, pulverig überstäubten Stücken.

Kautschuk aus Kilimatinde, Deutsch-Ostafrika, von zweijährigen, bis dahin noch nicht genützten Bäumen der Manihot Glaziovii zeigte sich auf dem Durchschnitte innen gelblichweiß, außen hellbräunlich. Er war sehr zäh und elastisch und roch etwas nach Penol, das zum Koagulieren benutzt worden war. Er verlor im Vakuum über Schwefelsäure 11.8% (Feuchtigkeit), danach bei 100° noch 4.2%. Die Menge der Asche wurde zu 3.5% gefunden. Die Asche war stark alkalisch, brauste mit Salzsäure lebhaft auf und enthielt neben den gewöhnlichen Aschenbestandteilen nicht unerheblich Eisen. Ihr Sandgehalt war gering. Nach dem Verfahren von Fendler (Arb. aus d. Pharm. Inst. 1904, S. 202 u. f.) wurden in der Trockensubstanz gefunden 67.8% Reinkautschuk, 7,8% Harz und 24.4% Unlösliches. Der Reinkautschuk ballte sich zusammen und war zäh, also von guter Beschaffenheit.

## 29. Ceje-Öl.

Von H. Thoms.

Durch Herrn Pfarrer Dr. Voigt in Potsdam, welcher 7 Jahre lang Pfarrer der deutschen Kirche in Venezuela war und von dort viele Reisen gemacht und sich ethnologisch erfolgreich betätigt hat, wurde mir ein größerer Posten eines fetten Öles zur Untersuchung überwiesen. Dieses Öl führt den Namen aceite de ceje und wird in der Orinokogegend von den Indianern zur Heilung der Schwindsucht benutzt. Die Erfolge sollen gute sein.

Ich habe das Öl im Pharmazeutischen Institut untersuchen lassen, und mein Assistent Herr Dr. Herrmann hat mir die folgenden Mitteilungen, bzw. Konstanten des Öles eingehändigt:

Das dem Institut in zwei Kanistern à 40 kg zur Verfügung gestellte Öl war gelb, etwas trübe und erinnerte im Geruch und Geschmack an etwas minderwertiges Olivenöl. Bei Zimmertemperatur war das Öl flüssig, es schieden sich jedoch, sobald es um einige Grade abgekühlt wurde, geringe Mengen fester Fettsäureglyzeride ab, die wieder verschwanden, sobald das Öl erwärmt wurde. Bei —12° erstarrte es zu einer weichbutterartigen Masse.

Das Öl mischt sich in jedem Verhältnis mit Äther, Chloroform, Petroläther, Benzol, Schwefelkohlenstoff, Essigester, hingegen nicht mit absolutem Alkohol und Eisessig. Beim Hinzufügen von Salzsäure und Furfurol trat keine Rotfärbung auf. Die Prüfung auf Cottonöl mit Schwefel und Schwefelkohlenstoff fiel negativ aus. Die Konstanten des Öles wurden in bekannter Weise ermittelt und hierbei gefunden:

| | |
|---|---|
| Spezifisches Gewicht bei 15° C | 0.9125 |
| Säurezahl | 4.46 |
| Verseifungszahl | 200.45 |
| Jodzahl nach Hübl bei 2stündiger Einwirkung | 69.9 |
| Jodzahl nach Hübl bei 6 stündiger Einwirkung | 71.0 |
| Reichert-Meissl-Zahl | 0.3 |
| Unverseifbare Bestandteile | 0.48% |
| Refraktometerzahl im Zeissschen Butterrefraktometer bei 25° | 59—60 |
| Optische Drehung im 200 ccm-Rohr | 0 |

Das Öl gab die Eladinreaktion.

Die Fettsäuren des Öles wurden nach Hehner isoliert; diese gaben bei der Untersuchung folgende Werte:

| | |
|---|---|
| Schmelzpunkt | 30.31° |
| Erstarrungspunkt | 22° |
| Verseifungszahl | 195.5 |
| Mittleres Molekulargewicht | 287.3 |
| Jodzahl nach Hübl | 75.25 |
| Acetylsäurezahl | 189.3 |

Acetylzahl . . . . . . . . . . 12.1
Acetylverseifungszahl . . . . . . 201.4

Um aus dem Fettsäuregemisch die festen von den flüssigen Fettsäuren zu trennen, wurde dasselbe in 90% Alkohol gelöst und mit alkoholischer Bleiacetatlösung fraktioniert gefällt. Die gesammelten Fällungen wurden einzeln nach dem Verfahren von Varrentrapp zerlegt. Die hierbei gewonnenen flüssigen Fettsäuren bildeten ein farbloses, fast geruchloses Öl, das in der Kälte in kristallinischen Nadeln erstarrte. Die Konstanten dieses Gemisches sind:

Verseifungszahl . . . . . . . . . 207.9
Jodzahl . . . . . . . . . . . . 77.32
Mittleres Molekulargewicht . . . . 270.2

Durch achtstündiges Erhitzen mit konzentrierter Natriumbisulfitlösung bei 180—200° konnte die in den flüssigen Fettsäuren befindliche Ölsäure in die isomere Form der Elaidinsäure übergeführt werden.

Tabelle zum Vergleich des Ceje-Öles mit verschiedenen anderen fetten Ölen.

| | Ceje-Öl | Olivenöl | Sesamöl | Cottonöl | Curcasöl | Arachisöl |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Spez.-Gew. | 0.9125 | 0.9178 | 0.9225 | 0.922 | | 0.9163 |
| Säurezahl | 4.46 | | | | | |
| Verseifungszahl | 200.45 | 191.8—200 | 190 | 195.5 | 220.5 | 191—196.6 |
| Erstarrungspunkt | —12° | —2° | | 0—1° | | —3° bis —7° |
| Jodzahl | 69.9 | 79—88 | 102—109 | 106—110 | 114 | 87—101 |
| Reichert-Meisslzahl | 0.3 | 0.3 | 0.25 | | | |
| Unverseifbare Bestandteile | 0.48 | | | | | |
| Refraktometeranzeige | 59—60 | 62—62.5 | 67—68.2 | | | 65—66 |
| Optische Drehung | 0 | | | | | |
| Fettsäuren. | | | | | | |
| Schmelzpunkt | 30-31° | 24—26° | 26° | 30.5—39 | | 27—31° |
| Erstarrungspunkt | 22° | 22° | 22.3° | | | 23.8° |
| Verseifungszahl | 195.5 | | 199.3 | | | |
| Mittleres Molekulargew. | 287.3 | 279.4 | 286 | | | 281.8 |
| Jodzahl | 75.25 | | 110 | 110.9—114.8 | | 95—96 |
| Azetylsäurezahl | 189.3 | | | | | |
| Azetylzahl | 12.1 | | | | | |
| Azetylverseifungszahl | 201.4 | | | | | |

Die Elaidinsäure hatte nach zweimaligem Umkristallieren aus Alkohol den Schmelzpunkt 51° und bestand aus weißen glänzenden Blättchen.

Die aus dem in Äther unlöslichen Bleisalz abgeschiedenen festen Fettsäuren schmolzen bei ca. 45°. Durch wiederholtes Umkristallisieren konnte der Schmelzpunkt bis auf 66—67° erhöht werden; er reichte nahe an den der Stearinsäure.

Es dürften demnach die Fettsäuren des Ceje-Öles in der Hauptsache aus Palmitin-, Stearinsäure und Ölsäure bestehen.

Die längere Zeit fortgesetzten physiologischen Versuche, zu welchen weiße Mäuse dienten — diese sind als Versuchstiere für Fette ganz besonders geeignet, da sie auf giftige Fette prompt reagieren — beweisen, daß das Ceje-Öl schädigende Bestandteile nicht enthält. Mäuse von ca. 12 g Gewicht vertragen 1 g Öl mit Brot gereicht ausgezeichnet. Ob das Öl eine Heilwirkung bei Tuberkulose hat, kann nur die klinische Prüfung entscheiden. Es ist übrigens bekannt, daß fette Öle den Ernährungszustand tuberkulös Erkrankter vorteilhaft beeinflussen, ohne daß dabei eine spezifische Wirkung der Fette in Frage kommt. Vielleich liegt etwas Ähnliches vor auch bei dem Ceje-Öle.

Da das Ceje-Öl durch Tierversuche als unschädlich sich erwies, ist es einem Tuberkulose-Heim für Versuchszwecke zur Verfügung gestellt worden.

---

## 30. Tropische Harze.

Von W. Lenz.

Ein von Herrn Gouvernementsbotaniker Dinter in Okahandja, Deutsch-Südwest-Afrika, eingesendetes Harz ließ bei der Untersuchung folgendes ermitteln:

Das Harz zeigte sich auf dem Bruche glänzend mit helleren Schichten durchsetzt und von braungrüner Färbung, die zum Teile dem Kupfergehalte des Harzes zuzuschreiben ist. Die Bruchfläche war ziemlich hart und ließ sich mit dem Fingernagel nicht ritzen. Die Außenfläche zeigte einen dunklen Glanz, während die Oberfläche der Probe infolge des Schäumens beim Schmelzen eine lockere mit Luftblasen durchsetzte Schicht aufwies, die beim Ritzen mit dem Fingernagel zu einem feinen Pulver zerfiel. Beim Kauen wurde das Harz zu Pulver zerrieben, ohne zu erweichen; ebenso ließ es sich im Mörser leicht zu einem feinen Pulver zerreiben. Der Geruch war schwach, etwas aromatisch; Geschmack konnte nicht wahrgenommen werden. Beim Erhitzen wurde das Harz bei $50_0$ weich und schmolz nach dem Zusammensintern bei 58° zu einer braungrünen zähflüssigen Masse. Beim weiteren Erhitzen blieb die Masse zäh; erst bei ca. 150° verwandelte sie sich zu einer dunklen Flüssigkeit, die beim Sieden sich unter Bildung von weißen brennbaren Dämpfen und

von Teerprodukten zersetzte. Das spezifische Gewicht wurde mit Hilfe der Schwebemethode bei 17° zu 1,486 gefunden.

Bezüglich des Verhaltens gegen Lösungsmittel wurde folgendes ermittelt:

Je 1 g Harz wurde im Reagenzglase mit 5 ccm Lösungsmittel übergossen und nach 24stündiger Einwirkung bei Zimmertemperatur der Befund festgestellt. War das Harz nicht oder nicht vollständig gelöst, so wurde wieder 1 ccm des Lösungsmittels zugefügt und nach 24 Stunden abermals beobachtet. Dabei wurde folgendes ermittelt:

Äther 5 ccm lösten von 1 g Harz 0.7 g auf, während das Ungelöste bei Anwendung weiterer Kubikzentimeter Äther nicht in Lösung ging. Die ätherische Lösung war ziemlich hell gefärbt und lieferte nach dem Verdunsten einen zähen, gelbgefärbten Rückstand, der beim Reiben zwischen den Fingern stark klebte.

Alkohol löste den zehnten Teil seines Gewichtes Harz; die hellgelbe Lösung ergab nach dem Eindampfen einen dunklen Rückstand, der vollkommen klar war und im übrigen sich wie der ätherische Auszug verhielt.

Aceton, 5 ccm auf 1 g Substanz, löste nur 10% des Harzes. Der Rückstand der Lösung war klar, durchsichtig und dunkelgelb gefärbt, er erwies sich als ziemlich fest und zeigte nur geringe Klebkraft.

Benzol löste ebenfalls 10% des Harzes auf. Die Lösung war dunkel gefärbt, doch vollkommen klar; durch Zusatz weiterer Mengen Benzol trat keine Abscheidung des bereits gelösten Harzes ein. Der Rückstand war undurchsichtig, dunkelgelb und zeigte große Klebfähigkeit.

Tetrachlorkohlenstoff löste nur 7%; die Lösung und der Rückstand verhielten sich ebenso wie bei Benzol.

Petroläther, 5 ccm auf 1 g brachte 9% Harz in Lösung, die hellgelb und trübe erschien. Der Rückstand war ebenfalls schwach gelb und undurchsichtig und wie die übrigen zäh und klebrig.

Beim Verbrennen hinterließ das Harz 3.28% Asche, in der Kupfer, Eisen und Natrium, Kieselsäure, Phosphate, Sand nachgewiesen wurden. Die Asche zeigte alkalische Reaktion und brauste mit Salzsäure auf.

Die Säurezahl des Harzes wurde nach dem von Dieterich angegebenen Verfahren zu 27.1 gefunden. Die Verseifungszahl ergab sich zu 66.3 und die Esterzahl daher zu 39.2.

Versuche, durch Oxydation in Acetonlösung eine definierbare Säure zu gewinnen, führten zu keinem Ergebnis, da es nicht gelang, das harzartige saure Reaktionsprodukt kristallinisch oder auch nur farblos zu erhalten.

Die Lösungen des Harzes hinterließen sämtlich nach dem Verdunsten einen Rückstand, der in viel Alkohol sich größtenteils löste, so daß eine Verwendung zu alkoholunlöslichen Lacken nicht möglich erscheint. Der benzolhaltige Auszug gab eine Lösung, die auf Papier aufgetragen nach dem Eintrocknen einen Überzug bildete, auf dem Tinte- und Tuschezeichnungen sich klar und scharf auftragen ließen ohne zu verwischen. Das Papier wurde dabei durch das Harz mehr oder minder durchsichtig gemacht. Demnach könnte sich die Lösung des Harzes zur Darstellung von Pauspapier eignen.

## 31. Untersuchung einer Ambra-ähnlichen Masse, die bei den Trukinseln (Südsee) an Land getrieben war.

Von W. Lenz.

Mit Schreiben vom 30. Dezember 1912 empfing das Institut ein versiegeltes Pulverfläschchen mit Stückchen und Pulver einer hellen, graugelblichen Masse, die bei den Trukinseln (Südsee) an Land getrieben war und alle Merkmale von „Emberories" tragen soll, zur Untersuchung und Angabe, ob für derartige Stoffe ein Absatz vorhanden sei.

Die Masse besaß ein sehr geringes spezifisches Gewicht, sie war leicht zerreiblich und roch harzig, dabei etwas brenzlich. Beim Erhitzen über kleiner Flamme schmolz die Masse, entwickelte Dämpfe, die nur schwierig entzündet werden konnten und dann mit stark russender Flamme verbrannten. Die Asche ließ sich schwer weiß brennen; sie bildete einen nicht unerheblichen Bestandteil. Chemisch wurden in ihr Calcium, Magnesium, Natrium, Spuren Eisen, Phosphate, Sulfate, Chloride nachgewiesen. Mit Salzsäure brauste sie nicht auf.

Ambra (amber, vulgär wohl auch amberories) bildet graue, konzentrisch geschichtete Massen von zäher, wachsartiger Konsistenz, die mit heller Flamme unter Hinterlassung einer geringen Asche verbrennen und ganz eigentümlich aromatisch riechen. Mit Ambra hat die untersuchte Masse keine Ähnlichkeit.

Das Untersuchungsobjekt löste sich zum größten Teile in siedendem, absolutem Alkohol; aus dieser Lösung konnten keine Kristalle von Ambrain erhalten werden. In dem alkoholunlöslichen Teile wurden Pflanzenfasern, Pflanzenhaare und pflanzliches parenchymatisches Gewebe nachgewiesen. Es handelt sich also wahrscheinlich um ein durch die Einwirkung des Meerwassers verändertes Pflanzenharz, für das ein gewinnbringender Absatz nicht angegeben werden kann.

---

## 32. Untersuchung der Wurzelrinde von Serucidaca longipedunculata.

Von W. Lenz.

Aus Amani (D.-Ostafrika) erhielt das Pharmazeutische Institut die Wurzelrinde von Serucidaca longipedunculata Fresenius (Polygalaceae), welche aus Madalla in West-Usambara stammt. Sie wird von den Eingeborenen als Tee bei Syphilis und in der dortigen Gegend von den Arbeitern als Magenmedizin benutzt.

Die vorliegende Probe bestand aus rundlichen Wurzelstücken bis zu etwa 1·5 cm Dicke und gegen 10 cm Länge, sowie aus mehr oder minder flachen Stücken Wurzelrinde, die bis über 10 cm Länge, gegen 5 cm Breite und 1·3 cm Dicke messen ließen. An den größeren flachen Stücken zeigte sich eine Querrunzelung der hellbräunlichen Rindenschicht, die unter einem Winkel von 15—25° zur Längsrichtung der Fasern des unter der Rindenschicht befindlichen Wurzelholzes verlief; in den dünneren Wurzelstücken war die Schrägstellung der Querrunzelung meist nicht deutlich.

Die außen hellbräunliche, innen hellgelbliche Rindenschicht war bis 3 mm und darüber dick. Der Holzteil der Wurzel zeigte hellgelbliche Färbung und bestand aus langen, ziemlich brüchigen Holzfasern. Die Wurzeln und ihre Fasern waren stark hin und hergebogen, letztere anscheinend vielfach verzweigt.

Zur Untersuchung wurde eine Durchschnittsprobe der erhaltenen Droge mittelfein gepulvert. Das so erhaltene Pulver ergab einen Trockenverlust von 6·74% (Wasser) und einen Aschengehalt von 1·52%. Die wässerige Lösung der Asche reagierte stark alkalisch, brauste mit Salpetersäure schwach auf, wobei ein geringer Rückstand von Sand hinterblieb und enthielt reichlich Phosphate, daneben die gewöhnlichen Aschenbestandteile, insbesondere Eisen.

Alkaloide konnten in der Wurzel nicht erkannt werden.

Das Pulver reizte zum Husten und Niesen; es besaß einen deutlichen Geruch nach Gaultheria-Öl, der auch an Senega erinnerte. Es wurde gemäß dem Verfahren von Dragendorff[1]) nacheinander mit Petroläther (unter 60° flüchtig), Äther, Alkohol, Wasser ausgezogen; die Mengen der erhaltenen Trockenrückstände sind in Prozenten des Pulvers bestimmt.

*a)* Petrolätherauszug: Rückstand 1.02%, dickflüssig, schon bei Zimmertemperatur zu einer dunkelgelben, fettartigen mikrokristallinischen Masse erstarrend, die stark nach Gaultheriaöl roch und 1 : 100 verdünnte Eisenchloridlösung deutlich blau färbte. Die fettartige Masse ließ sich mit alkoholischem Kali anscheinend vollständig verseifen; die wässerige Lösung dieser Seife gab nach dem Ansäuern mit Schwefelsäure eine Ätherausschüttelung, deren Verdunstungsrückstand eine die Salizylsäure kennzeichnende Violettfärbung mit stark verdünnter Eisenchloridlösung zeigte.

*b)* Der nach vollständiger Abdunstung des Petroläthers aus dem mit diesem behandelten Pulver gewonnene Ätherauszug hinterließ 0.33% Rückstand von dunkelgelber Farbe, wachsartigem Geruch und ebensolcher Beschaffenheit. Wasser löste einen Teil des Ätherextraktes. Der wässerige Auszug reagierte schwach sauer; er gab mit sehr verdünnter Eisenchloridlösung keine Färbung, mit Jodjodkalium amorphe Trübung, mit Mayers Reagens, Erdmanns Reagens, Phosphorwolframsäure, Pikrinsäure, Gerbsäure keine Reaktion. Der in Wasser unlösliche Teil des Ätherauszuges ließ sich mit alkoholischem Kali vollständig verseifen; die Seife war in Wasser klar löslich. Dieser Anteil bestand aus Harz.

*c)* Die mit Petroläther und mit Äther ausgezogene, von jedem Rest anhaftenden Lösungsmittels an der Luft befreite Substanz gab an absoluten Alkohol 3.4% löslichen Trockenstoff ab, der in Wasser mit ganz schwacher Trübung völlig löslich war. Diese wässerige Lösung färbte blaues Lackmuspapier schwach rot. Sie schmeckte kratzend, roch nach Salizylsäure-Methylester, gab beim Schütteln einen starken, lange

[1]) Die qualitative und quantitative Analyse von Pflanzen und Pflanzenteilen. Göttingen 1882, Vandenhoeck & Ruprecht.

stehenden, aus sehr gleichmäßigen Blasen bestehenden Schaum. Mit Eisenchlorid trat blauschwarze Färbung, mit einer neutralen Lösung von Chininhydrochlorid Fällung, mit Leimlösung Trübung ein: Spuren Gerbstoff. Mit einigen Tropfen Schwefelsäure angesäuert, gab die Lösung an Äther etwas ab, doch konnten mit dem Verdunstungsrückstande Alkaloidreaktionen nicht erhalten werden. Eine darauf folgende Ausschüttelung der sauren Lösung mit Chloroform ließ einen amorphen Rückstand gewinnen, der mit Schwefelsäure sich zuerst bräunlich, beim Stehenlassen in der die Saponine kennzeichnenden Weise violett färbte. Alkaloidreaktionen konnten mit diesem Rückstand auch nicht erhalten werden. Die Ätherausschüttelung der alkalisch gemachten wässerigen Flüssigkeit ließ ebenfalls kein Alkaloid erkennen. Absoluter Alkohol hatte also der Hauptsache nach einen den Saponinen zuzurechnenden Stoff gelöst. Dieser Befund wurde bestätigt durch die auffallend starke hämolytische Wirkung äußerst geringer Mengen der ursprünglichen wässerigen Lösung auf menschliche Blutkörperchen.

*d)* Der Wasserauszug zeigte sich gelblich, opalisierend; er reagierte schwach sauer. Die Menge seines Trockenstoffes betrug 18.05% des Warenpulvers. Die Trockensubstanz des Wasserauszuges enthielt 0.06% Asche. Auch dieser Auszug gab beim Schütteln einen starken, lange stehenden Schaum aus sehr gleichmäßigen Bläschen. Der Auszug (1 : 10) schmeckte nach Salizylsäure-Methylester, dann im Munde und besonders stark im Schlunde kratzend, bitterlich. Mit einer zur Erzielung einer klaren Flüssigkeit genügenden Menge (wenige Tropfen) Bleiessig versetzt, entstand eine gelbe, amorphe Fällung, deren Filtrat schwach gelblich, fast farblos war und im 2 dcm langen Rohre die Ebene des polarisierten Lichtes um $+ 0.29^{0}$ drehte. Beim Versetzen mit 9 Raumteilen absoluten Alkohols wurde sowohl die gelbe Wasserlösung als auch die mit Bleiessig geklärte, fast farblose Lösung schwach opalisierend getrübt. Der Wasserauszug reduzierte Fehlings Lösung schwach. Bei 5 Minuten langem Erhitzen mit 5% Schwefelsäure trübte sich der Wasserauszug stark und schied erhebliche Mengen Sapogenine ab. Der Wasserauszug wirkte auch in geringsten Mengen stark hämolytisch auf menschliche Blutkörperchen. Sein Hauptbestandteil sind also Saponine.

*e)* In dem von Wasser ungelösten Rückstande des Drogenpulvers wurde, abgesehen von den sonstigen Gewebselementen einer Dikotylenwurzel, mikroskopisch hauptsächlich Stärkemehl gefunden, das in seiner Größe zwischen Batatenstärke und Kartoffelstärke stand, viel zusammengesetzte Körnchen enthielt und ein scharfes Polarisationskreuz zeigte, dessen Arme sich zentraler kreuzten als bei Kartoffelstärke.

Die untersuchte Droge gehört also zu den Saponindrogen, die vielfach arzneiliche Verwendung finden. Ich nehme Bezug auf die Senegawurzel, deren Stammpflanze auch den Polygalaceen angehört, sowie auf die gleichfalls gegen Syphilis verwendete Sarsaparillwurzel. Es schien daher eine quantitative Bestimmung des Saponingehaltes angezeigt. Dazu wurde die Bleimethode nach Bley, erweitert von Kobert, gewählt, wie sie in Abderhaldens Handbuch der biochemischen Arbeitsmethoden,

Bd. II, S. 980—981 von Kobert beschrieben worden ist. Dabei wurden 1.342% saure Saponine und 0.940% neutrale Saponine gefunden.

Diese vorläufigen Befunde könnten mit mehr Material wohl noch erheblich erweitert werden. Sie zeigen jedoch schon jetzt, daß hier eine für die medizinische Verwendung zweifellos geeignete Droge vorliegt, die das Interesse hervorragender Kliniker verdienen dürfte.

---

## 33. Über ein Schmetterlingsfett.

Von H. Thoms.

Von dem unlängst verstorbenen Dr. Theodor Peckolt in Rio de Janeiro erhielt ich vor einigen Monaten ein Fett zwecks Untersuchung übersandt, über welches der Genannte mir die folgenden Mitteilungen machte.

„Das Fett stammt von einem Nachtschmetterling Myelobia smerintha Hübn., dessen Flügel einfarbig, und zwar tiefgelb sind. Die Raupe lebt vom Laube des Taquararohres (Merostachys ternata Nees) im Urwalde des an die Stadt Rio grenzenden Tijucagebirges.

In den Monaten August und September kommen die Schmetterlinge zu Tausenden in die Stadt und setzen sich an den elektrischen Beleuchtungskörpern an, bald darauf den Boden mit ihren Leichen bedeckend.

Die Schmetterlinge schwitzen in reichlicher Menge ein Fett aus und verunreinigen daher die Schmetterlingssammlungen. Durch Extraktion mit Petroläther lassen sich 22% Fett aus den Schmetterlingen gewinnen.

Das Fett ist gelblichweiß und von butterartiger Konsistenz. Es gelangte in schwach ranzigem Zustande zur Untersuchung. Da es nach dem Schmelzen trübe war, wurde es filtriert. Es ergab bei der Untersuchung die folgenden Konstanten:

Das Fett ist optisch inaktiv.

Schmelzpunkt 29°
Erstarrungspunkt 24°
Säurezahl 51.8
Verseifungszahl 192.7
Jodzahl 53.7

(bei zweistündiger Einwirkung nach Hübl)

Reichert-Meissl-Zahl 0.74
Polenske-Zahl 0.84
Hehnersche Zahl 96.5

Die abgeschiedenen Fettsäuren zeigten:

Schmelzpunkt 46°
Erstarrungspunkt 42°
Verseifungszahl 194.5.

Bei der Trennung der festen und flüssigen Fettsäuren nach Varrentrap wurden bei Anwendung von 3 g Fett 1.704 g flüssige Säuren (= 56.8%) und 1.084 g feste Säuren (= 33.6%) erhalten.

*a)* Flüssige Säuren.

Schmelzpunkt + 12°
Erstarrungspunkt + 6°.

Durch salpetrige Säure wurde nach Saytzeff (Journ. f. prakt. Chem. 33.300) eine Elaïdinsäure gewonnen, die nach mehrmaligem Umkristallisieren aus 90%igem Alkohol bei 43—45°, nach Abscheidung aus Äther bei 44—46° schmolz. Die aus reiner Ölsäure (Oleïnsäure) erhältliche Elaïdinsäure schmilzt bei 51°. Eine Isoölsäure hat den Schmelzpunkt 44—45°. Die kleine Menge vorliegenden Materials gestattete nicht, weitere Erhebungen über den Charakter der Isosäure anzustellen.

*b)* Feste Säuren.

Schmelzpunkt 55—58°. Durch wiederholtes Umkristallisieren der Säuren ließ sich Stearinsäure daraus gewinnen.

---





# V. Allgemeines und Gutachten.



## 34. Betrachtungen zum Scharmach-Prozeß.[1])

Von W. Lenz.

Ein Massensterben trat um Weihnachten unter den Besuchern des Berliner städtischen Obdachs ein, so rätselhaft, daß Verwaltung wie Öffentlichkeit von Schrecken erfaßt wurden. Verdorbene Räucherfische aus Vorräten der Markthalle sollten den Bacillus botulinus enthalten und die Vergiftungen verursacht haben. Aber das Sterben dauerte noch nach dieser Entdeckung an, erfolgte in gleicher Weise, ohne daß an den Genuß von verdorbenen Nahrungsmitteln gedacht werden konnte. Das Verdienst einiger „kleinerer“ Ärzte, wie sie sich selbst nannten, und nicht zum wenigsten des Berliner Polizeipräsidiums ist es, die wahre Todesursache bei dem großen Asylistensterben aufgeklärt zu haben. Die Annahme von Botulismus als Todesursache ist endgültig, und wohl für alle Fälle, als erledigt anzusehen, es liegen Methylalkoholvergiftungen vor. Der Drogist Scharmach hat ein Vermögen erwerben wollen, indem er den hochbesteuerten Äthylalkohol durch billigeren Methylalkohol ersetzte und zu Genußzwecken verkaufte. Er ist deshalb angeklagt, und in den seit Wochen dauernden Gerichtsverhandlungen bemühten sich die Verteidiger mit unerhörten Mitteln, die Angeklagten Scharmach und Genossen so weit zu reinigen, wie das möglich ist. So hat man einen Satz aus Hagers Handbuch der Pharmazeutischen Praxis (1905, Bd. I, S. 202, Zeile 7 und 6 v. u.) als Empfehlung des reinen Methylalkohols für Genußzwecke aufführen zu können geglaubt. Der Satz lautet: „Es muß darauf aufmerksam gemacht werden, daß bei hohen Spirituspreisen die Verwendung eines reinen Methylalkohols zu Schnäpsen etc. nicht ganz ausgeschlossen erscheint.“ Jeder Unbefangene wird zugeben müssen, daß dieser Satz eine Warnung enthält, indem er dem Nahrungsmittel-Chemiker empfiehlt, seine Aufmerksamkeit dem Nachweise des Methylalkohols in geistigen Getränken zuzuwenden. Wie berechtigt dieser Hinweis war, hat der vorliegende Prozeß zur Genüge bewiesen, aber die Verkehrung der Warnung in ihr Gegenteil, in eine Empfehlung, ist doch ein starkes Stück. Und das könnte durch zahlreiche anderweite Vorgänge der Verteidigung noch weiter beleuchtet werden.

Die Verhandlungen begannen am 26. März und dauerten bis zum 4. Mai. An diesem Tage wurde der Hauptangeklagte Drogist Scharmach

[1]) Apotheker-Zeitung 1912. Nr. 38.

wegen Vergehens gegen § 10 resp. § 14, Abs. 1 und 2 des Nahrungsmittelgesetzes, in Tateinheit mit Betrug, ferner wegen Übertretung des § 367, Abs. 3 und 7 des Strafgesetzbuches und schließlich wegen Übertretung der Polizeiverordnung betr. die Aufbewahrung von Giften zu fünf Jahren Gefängnis, 2000 M Geldstrafe und 40 M Geldstrafe verurteilt. 1000 M Geldstrafe wurden als durch die erlittene Untersuchungshaft verbüßt erachtet. Für je 10 M Geldstrafe sind ein Tag Gefängnis eingesetzt. Die mitangeklagten Genossen sind milder beurteilt, einer wurde freigesprochen. Auf das Urteil soll hier zunächst nicht näher eingegangen werden, denn es liegt noch nicht voll im Wortlaute vor. Dagegen fordert die ganze Entwickelung des Falles gleichsam einige fachmännische Überlegungen heraus.

In erster Linie handelt es sich um den Nachweis, ob die Giftigkeit des Methylalkohols weiteren Kreisen bekannt war oder nicht; genauer, ob sie dem Angeklagten Scharmach und Genossen bei einiger Aufmerksamkeit hätte bekannt sein sollen. Diese Frage ist überaus wichtig für die Beurteilung der ganzen Sachlage vom Rechtsstandpunkte, für die Begründung der Anklage wie für die Abmessung der Strafe. Die Frage muß bejaht werden und zwar nach den folgenden Überlegungen, die sich auf die geschichtliche Entwickelung des früher „Denaturierung“, jetzt „Vergällung“ des für gewerbliche Zwecke bestimmten Branntweins genannten Verfahrens stützen. Branntwein wird — leider — genossen, dient aber auch für gewerbliche Zwecke, d. h. zur Herstellung der Alkoholpräparate in den chemischen Gewerben, z. B. Äthyläther, Essigester usw., zur Verwendung als Lösungsmittel, z. B. für Schellack und Harze bei Herstellung von Politur und Lacken, schließlich als Heiz- und als Heilmittel. Der Genuß des Alkohols, auch in verdünntem Zustande, wirkt giftig auf den Organismus, zuerst belebend und anregend, dann lähmend; im allgemeinen kann man wohl annehmen, daß eine Gewöhnung auch nur an kleine Gaben Alkohol den Organismus in seiner Widerstandsfähigkeit gegen Krankheiten beeinträchtigt, die Arbeitsfreudigkeit und Leistungsfähigkeit des Menschen herabsetzt. Aus diesem Grunde ist es für das Volkswohl wichtig, den Alkoholgenuß einzuschränken. Deshalb ist es vom volkswirtschaftlichen Standpunkte freudig begrüßt worden, als der Alkohol zum Steuergegenstande gemacht wurde. Um nun aber die beteiligten Gewerbe nicht zu schädigen oder gar zu vernichten, legte man die Hauptsteuer auf den Trinkbranntwein und ließ den „Sprit“ für gewerbliche Zwecke mehr oder minder steuerfrei. Um das durchführen zu können, wurde der „gewerbliche“ Sprit durch Zusätze, die seine gewerbliche Verwendung immer noch gestatteten, ungenießbar gemacht. Das geschah schon Mitte des vorigen Jahrhunderts in England.

In den vereinigten Königreichen wurde 1855 gesetzlich bestimmt, daß eine gewisse Mischung aus Holzgeist (Methylalkohol) und Weingeist steuerfrei bleiben sollte. Dieses Gemisch nannte man in England methylated spirit, methylierten Alkohol. Zur Zeit verfährt man in England bei der Vergällung des Alkohols nach den Gesetzen von 1890 und 1902. Während der Zeit von 1858 bis 1861 war der methylierte Alkohol für gewerbliche Zwecke steuerfrei; 1861—1891 erklärte man den methy-

lierten Alkohol steuerfrei für alle Zwecke, ausgenommen als Getränk und für innerliche arzneiliche Verwendung. Dieser Sprit (unmineralisierter methylierter Alkohol) bestand aus 90 Teilen Alkohol von 60—66 over proof (91—95% Äthylalkohol) und 10 Teilen Holzgeist. Man nahm an, daß der Holzgeist sowohl durch seinen üblen Geschmack als auch durch seine physiologische Wirkung den Alkohol ungenießbar mache, ohne seine Brennbarkeit oder Verwendbarkeit für gewerbliche Zwecke wesentlich zu beeinträchtigen, und diese Annahme traf für die damaligen Verhältnisse auch zu. Es entstand jedoch das Gerücht, daß „gewisse Menschenklassen, zum Genusse der vergifteten Mischung befähigt seien“ — und sie wirklich zu Trinkzwecken benützten. Daher ist diese Mischung seit 1891 nur für den Großbedarf zugänglich und muß dann von den „Methylators“ bezogen werden. Für den Kleinverkauf wird der oben bezeichnete „gewöhnliche“ methylierte Spiritus mit 0.357% mineral naphtha (Petroläther) gemischt und dadurch ganz ungenießbar gemacht. Der Finance Act von 1902 sieht für Fabrikanten noch die Erlaubnis zum anderweitigen Bezuge steuerfreien Alkohols vor.

In Deutschland sind Bestimmungen über die Denaturierung von Branntwein erst 1887 erlassen. Als allgemeines Denaturierungsmittel diente ein Gemisch aus Holzgeist und Pyridinbasen; für besondere Gewerbe waren besondere, entsprechende Vergällungsmittel vorgesehen, z. B. Schellack zur Herstellung von Brauglasur, Terpentinöl für Farblacke usw. Die Bestimmungen erstreckten sich auch auf die Beschaffenheit und die Prüfung der Vergällungsmittel. Wichtig ist dabei die Festsetzung, daß der Gehalt des Holzgeistes an Aceton 30% übersteigen solle. Holzgeist wird nämlich durch Erhitzen von Holz in eisernen Retorten auf etwa 500° erhalten; dabei entsteht ein wässeriges Destillat, das Methylalkohol, Aceton, Essigsäure, Methylacetat usw. enthält, und aus dem der Methylalkohol technisch hergestellt wird. Der Name deutet das schon an, denn er leitet sich ab von μέϑυ = Wein und ὕλη = Holz, gut übersetzt Holzgeist. Dieser letztere Name ist dem mehr oder minder unreinen Gemenge verblieben, das bei der Holzdestillation erhalten wurde. Den chemisch reinen Alkohol aus Holz nannte man Methylalkohol. Solange der Holzgeist hinreichend Aceton enthielt, eignete er sich für die Vergällung von Branntwein, als man ihn im großen nahezu rein als Methylalkohol darstellen konnte, mußte durch besondere Bestimmung Vorsorge getroffen werden, daß dieser überaus schlecht schmeckende und giftig wirkende Stoff im Vergällungsmittel verblieb. Denn Methylalkohol ist zwar auch giftig, besitzt aber nicht den äußerst unangenehmen Geschmack des acetonhaltigen Holzgeistes. Nun hat man sich darauf berufen, oder besser gesagt eingebildet, daß nur das Aceton giftig, der davon befreite Methylalkohol aber ungiftig sei. Das ist nicht richtig. Alle Alkohole wirken mehr oder minder stark auf den Organismus ein, und den Holzgeist hat man als Denaturierungsmittel gewählt, um den Branntwein ungenießbar zu machen, also um ihn zu vergiften. Die stark riechenden und schmeckenden Vergällungsmittel, wie Petroläther, Pyridinbasen (Oleum animale aether.) sind sozusagen nur als Warnungsmittel für Nase und Zunge zugesetzt, damit diese die Beschaffenheit des Gegen-

standes sofort mit Abscheu wahrnehmen sollten. Das Gift blieb, der Absicht nach, der Methylalkohol, der Hauptbestandteil des Vergällungsmittels. Das ist eine Tatsache, die kein Mensch übersehen kann, der unbefangen die steuerlichen Maßnahmen betrachtet, die zur Befreiung des gewerblich verbrauchten Sprits von der Steuerlast getroffen worden sind. Es muß als eine Autosuggestion bei gleichzeitigem Mangel an verständiger Überlegung betrachtet werden, wenn einige Interessenten den Methylalkohol in chemisch reinem Zustande für ungiftig oder nur etwa ebenso giftig gehalten haben wollen wie den Aethylalkohol. Wäre das wirklich der Fall, so hätten sich die Regierungen darauf beschränken können, Aceton als Vergällungsmittel zu nehmen, und der Methylalkohol hätte aus den betreffenden Vorschriften ganz herausfallen können, zumal er steuerfrei immer noch teurer sein dürfte als steuerfreier Aethylalkohol.

Auch der von der Verteidigung im Scharmach-Prozesse als Zeuge für die Ungiftigkeit des reinen Methylalkohols vorgeschlagene Geheimrat Professor Dr. v. Buchka hat schon vor Jahren in seinen Vorlesungen der Ansicht unverhohlenen Ausdruck gegeben, daß Methylalkohol bei innerlichem Gebrauche stark und dabei in gar nicht vorauszusehender Weise wirke. Die ganze Art seiner Verwendung als Vergällungsmittel zeigte sozusagen aller Welt die Giftigkeit des Methylalkohols; sie mußte bekannt sein, und sie war bekannt, wenigstens im allgemeinen. Daß der Methylalkohol stärker und unangenehmer wirkte als Aethylalkohol, ließ sich schon daraus schließen, daß er diesem nur in geringer Menge zugemischt wurde. Daß der Methylalkohol in weit geringerer Menge zum Tode führen könne als Aethylalkohol, ließ sich bei einiger Aufmerksamkeit und Überlegung ohne weiteres schließen, auch durch einen Geschäftsmann mittlerer Intelligenz.

Ganz anders gestaltet sich die Kenntnis der für den Methylalkohol eigentümlichen Vergiftungserscheinungen, insbesondere der Erblindung nach Genuß von Methylalkohol. Diese konnten der Natur der Sache nach nur den Ärzten bekannt sein, und auch diesen nur, sobald sie die einschlägigen Veröffentlichungen studiert hatten. Erblindungen nach chronischer Nikotinvergiftung sind wohl allgemein bekannt, weil der Genuß des Tabaksdampfes allgemein verbreitet und seine Wirkungen entsprechend bekannt und gewürdigt werden, nicht allein von Ärzten, sondern auch von den breiten Schichten der Genießenden. Für den Methylalkohol gab und gibt es solche breiten Schichten Genießender nicht, hier traten die Vergiftungserscheinungen also nur in Ausnahmefällen zutage, die jedesmal ein besonderes Studium erforderten, und daher kommt es, daß selbst viele Ärzte die Vergiftungssymptome des ihnen ziemlich fremden Methylalkohols nicht gekannt haben mögen. Er war eben hauptsächlich als Vergällungsmittel verwendet, d. h. also um Branntwein ungenießbar zu machen, und deshalb dachte man nicht daran, seine Eigenschaften als Genußmittel einer besonderen Prüfung zu unterziehen. Den engeren Kreisen medizinischer Sachverständiger, die sich mit den einschlägigen Vorgängen und Veröffentlichungen näher beschäftigt hatten, sind aber die stark giftigen Wirkungen des ersten Gliedes in der Reihe der aliphatischen Alkohole bekannt.

—

**So sind auf der 26. Tagung des Preußischen Medizinalbeamten-Vereins am 26. April 1912 u. a. als Leitsätze aufgestellt: „Der Methylalkohol ist auch in reinem Zustande ein schweres Gift. Die tödliche Gabe schwankt zwischen 50 und 100 g (für einen erwachsenen Menschen), die giftige Wirkung tritt bei viel geringeren Gaben ein; schon 7—8 g können Erblindung bewirken. Das klinische Bild und der Leichenbefund bei Methylalkoholvergiftung sind ziemlich kennzeichnend. Bei schlecht beobachteten, rasch tödlich verlaufenden Fällen ist eine Verwechslung mit akuter Alkoholvergiftung möglich. Die chemische Untersuchung führt auch bei ausgegrabenen Leichen noch zum Nachweise des Methylalkohols."**

**Die Bildung von Formaldehyd bei der Oxydation des Methylalkohols — die man unter geeigneten Verhältnissen und Umständen wohl auch im Organismus annehmen kann — und die große Giftigkeit dieses Produktes gegenüber dem aus Aethylalkohol entstehenden Aldehyd bietet eine wahrscheinliche Erklärung für die meisten Eigentümlichkeiten der Methylalkoholvergiftung. Wie man sieht, führen auch die unbefangenen Betrachtungen des Chemikers zu dem Schlusse, daß von der leichtfertigen Gefährdung der Gesundheit und des Lebens zahlreicher Mitmenschen diejenigen nicht freigesprochen werden können, die den Hauptbestandteil eines amtlichen Vergällungsmittels als trinkbar verabfolgt oder unter den Trinkbranntwein gemischt haben.**

---

## 35. Gutachten über die Frage der Vor- und Ausbildung der Pharmazeuten.

**Auf Ersuchen erstattet von H. Thoms.**

### I. Derzeitige Vor- und Ausbildung der Pharmazeuten in Deutschland.

Das pharmazeutische Prüfungswesen in Deutschland ist durch die Prüfungsordnung für Apotheker vom 18. Mai 1904 einheitlich geregelt.

Der selbständige Betrieb einer Apotheke erfordert eine Approbation, und diese wird demjenigen erteilt, welcher die pharmazeutischen Prüfungen vollständig bestanden und den Bestimmungen über die Gehilfenzeit entsprochen hat. Der pharmazeutischen Prüfung geht vorher die pharmazeutische Vorprüfung.

Der Meldung zur pharmazeutischen Vorprüfung sind beizufügen:

1. Der Nachweis der erforderlichen wissenschaftlichen Vorbildung. Der Nachweis ist zu führen durch das von einem Gymnasium, einem Realgymnasium oder einer Oberrealschule des Deutschen Reiches ausgestellte Zeugnis der Reife für Prima.

   Inhaber eines Zeugnisses einer Oberrealschule haben außerdem den Nachweis zu erbringen, daß sie bereits bei Zulassung zur Apothekerlaufbahn in der lateinischen Sprache diejenigen Kenntnisse besessen haben, welche für die Versetzung nach der Obersekunda eines Realgymnasiums notwendig sind. Dieser Nach-

weis ist durch ein auf Grund stattgehabter Prüfung ausgestelltes Zeugnis eines Gymnasiums oder Realgymnasiums zu führen.

2. Das Zeugnis des ausbildenden Apothekers über die Dauer der Ausbildung, die Führung und die Leistungen des Lehrlings während der Ausbildungszeit. Die Ausbildung umfaßt einen Zeitraum von drei Jahren, für die Inhaber des Reifezeugnisses einer neunstufigen höheren Lehranstalt einen solchen von zwei Jahren und muß in Apotheken des Deutschen Reiches erfolgen. In die Ausbildungszeit wird der Prüfungsmonat eingerechnet.

Die Vorprüfung zerfällt in 3 Abschnitte:

I. Die schriftliche Prüfung.
II. Die praktische Prüfung.
III. Die mündliche Prüfung.

ad I. Zweck der schriftlichen Prüfung ist, zu ermitteln, ob der Lehrling seine Gedanken klar und richtig auszudrücken vermag. Er erhält drei Aufgaben, von denen eine dem Gebiete der pharmazeutischen Chemie, eine dem der Botanik oder Pharmakognosie und die dritte dem der Physik entnommen ist. Die Bearbeitung erfolgt unter ständiger Aufsicht ohne Benutzung von Hilfsmitteln.

ad II. Zweck der praktischen Prüfung ist, zu ermitteln, ob der Lehrling das für die Tätigkeit eines Gehilfen erforderliche Geschick sich angeeignet hat. Der Prüfling hat:

1. drei ärztliche Verordnungen zu verschiedenen Arzneiformen zu lesen, anzufertigen und die Preise zu berechnen;
2. zwei galenische Zubereitungen und ein pharmazeutisches Präparat des Deutschen Arzneibuches anzufertigen;
3. zwei chemische Präparate auf ihre Reinheit nach Vorschrift des Deutschen Arzneibuches zu untersuchen.

ad III. Zweck der mündlichen Prüfung ist, zu ermitteln, ob der Lehrling die Arzneimittel kennt und sie von anderen Mitteln zu unterscheiden weiß, ob er die Grundlehren der Botanik, der pharmazeutischen Chemie und Physik beherrscht, und ob er sich hinlänglich mit den gesetzlichen Bestimmungen bekannt gemacht hat, welche für die Tätigkeit eines Gehilfen maßgebend sind. Er hat:

1. mehrere frische oder getrocknete Pflanzen zu bestimmen,
2. mehrere Drogen und pharmazeutisch-chemische Präparate zu erkennen und ihre Abstammung, ihre Anwendung zu pharmazeutischen Zwecken sowie die vorkommenden Verfälschungen zu erläutern;
3. Fragen aus den Grundlehren und aus der Apothekengesetzgebung zu beantworten.

Die pharmazeutische Prüfung (das pharmazeutische Staatsexamen) kann vor jeder bei einer Universität oder einer Technischen Hochschule des Deutschen Reiches eingerichteten pharmazeutischen Prüfungskommission abgelegt werden.

Der Meldung um Zulassung zur Prüfung sind die für die Zulassung zur pharmazeutischen Vorprüfung erforderlichen Nachweise sowie das Zeugnis über die bestandene Vorprüfung beizufügen. Die Zulassung zur Prüfung ist außerdem bedingt durch den Nachweis:

1. einer nach bestandener pharmazeutischer Vorprüfung und vor Beginn des Universitätsstudiums in Apotheken des Deutschen Reiches zugebrachten Gehilfenzeit von mindestens einjähriger Dauer;
2. eines durch ein Abgangszeugnis bescheinigten sachgemäßen Studiums von mindestens vier Halbjahren an einer Universität des Deutschen Reiches. Insbesondere ist nachzuweisen, daß der Studierende während des Universitätsstudiums mindestens je zwei Halbjahre an analytisch-chemischen und pharmazeutisch-chemischen Übungen, mindestens ein Halbjahr an Übungen in der mikroskopischen Untersuchung von Drogen und Pflanzenpulvern regelmäßig teilgenommen hat, auch sich mit den üblichen Sterilisationsverfahren vertraut gemacht hat; die Nachweise sind durch Bescheinigungen der zuständigen Universitätslehrer zu erbringen.

Dem Besuch einer Universität steht der Besuch der Technischen Hochschulen zu Stuttgart, Karlsruhe, Darmstadt und Braunschweig gleich.

Außerdem sind der Meldung beizufügen:

*a)* ein eigenhändig geschriebener Lebenslauf, in welchem der Gang der Universitätsstudien darzulegen ist, sowie

*b)* falls der Kandidat sich nicht alsbald nach dem Abgange von der Universität meldet, ein amtliches Zeugnis über seine Führung in der Zwischenzeit.

Die Prüfung zerfällt in folgende Abschnitte:

I. die schriftliche Prüfung;
II. die praktische Prüfung;
  A. die analytisch-chemische Prüfung;
  B. die pharmazeutisch-chemische Prüfung;
III. die mündliche Prüfung:
  A. Die allgemein-wissenschaftliche Prüfung;
  B. die pharmazeutisch-wissenschaftliche Prüfung.

ad I. In der schriftlichen Prüfung erhält der Kandidat drei Aufgaben, von denen eine dem Gebiete der anorganischen, eine dem der organischen Chemie und eine dem der Botanik oder Pharmakognosie entnommen ist. Die Bearbeitung erfolgt unter ständiger Aufsicht ohne Benutzung von Hilfsmitteln.

ad II. A. Zweck der analytisch-chemischen Prüfung ist, zu ermitteln, ob der Kandidat die in der analytischen Chemie erlangten wissenschaftlichen Kenntnisse nicht nur theoretisch sich angeeignet hat, sondern auch praktisch in dem erforderlichen Maße zu verwerten im Stande ist. Insbesondere muß der Kandidat befähigt sein, folgende Aufgaben richtig zu lösen:

1. Eine natürliche, ihren Bestandteilen nach dem Examinator bekannte chemische Verbindung oder eine künstliche, zu

diesem Zweck besonders zusammengesetzte Mischung aus nicht mehr als sechs Stoffen qualitativ zu analysieren und außerdem drei einzelne dem Kandidaten zu bezeichnende Bestandteile einer chemischen Verbindung oder einfachen Mischung, deren Zusammensetzung dem Examinator bekannt ist, quantitativ zu bestimmen.

2. Eine vergiftete organische oder anorganische Substanz, ein Nahrungsmittel oder eine Arzneimischung in der Weise zu untersuchen, daß die Ergebnisse über die Art des vorgefundenen Giftes oder der Verfälschung und, soweit dies nach der Beschaffenheit des vorgefundenen Giftes oder der Verfälschung verlangt werden kann, auch über die Menge des Giftes oder des verfälschenden Stoffes eine möglichst zuverlässige Auskunft geben.

Die Aufgaben werden von den Examinatoren bestimmt und unter Aufsicht bearbeitet. Ebenso bestimmt der Examinator die Fristen, innerhalb deren die Arbeiten auszuführen sind. Über die Ausführung der Arbeiten hat der Kandidat innerhalb der vom Examinator zu bestimmenden Frist schriftlichen Bericht zu erstatten. Der Examinator ist berechtigt, den Kandidaten auch mündlich über die Aufgaben zu prüfen.

ad II B. Zweck der pharmazeutisch-chemischen Prüfung ist, zu ermitteln, ob der Kandidat das für seinen Beruf erforderliche technische Geschick sich angeeignet hat.

Der Kandidat hat:

1. zwei pharmazeutisch-chemische Präparate anzufertigen;
2. die Prüfung und Wertbestimmung einer Droge auf mikroskopischem Wege und
3. die Prüfung und Wertbestimmung je einer Droge und eines galenischen Arzneimittels auf chemischem Wege auszuführen.

Auch diese Arbeiten werden entsprechend denjenigen des vorigen Abschnittes (II A) erledigt.

ad III A. Zweck der allgemein-wissenschaftlichen Prüfung ist, zu ermitteln, ob der Kandidat in der Chemie, Physik und Botanik wissenschaftlich soweit ausgebildet ist, wie es sein Beruf erfordert.

ad III B. Die pharmazeutisch-wissenschaftliche Prüfung wird von den Lehrern der Botanik und Pharmazie und den Apothekern in Gegenwart des Vorsitzenden abgehalten.

Der Kandidat hat:

1. mindestens zehn frische oder getrocknete offizinelle oder solche Pflanzen, welche mit den offizinellen verwechselt werden können, zu bestimmen und zu erklären;
2. mindestens zehn unzerkleinerte Drogen zu erkennen und ihre Abstammung und äußeren Merkmale sowie ihre Anwendung zu pharmazeutischen Zwecken und die vorkommenden Verfälschungen zu erläutern;
3. von mehreren chemischen Rohstoffen und pharmazeutisch-chemischen Präparaten die Eigenschaften, die

Zusammensetzung, Darstellung, Prüfung und Wertbestimmung, sowie die vorkommenden Verunreinigungen zu erklären;

4. ausreichende Kenntnisse in den das Apothekenwesen betreffenden gesetzlichen Bestimmungen darzutun.

Über die mündlichen Prüfungen wird für jeden Kandidaten eine besondere Niederschrift unter Anführung der Prüfungsgegenstände aufgenommen und von den Examinatoren vollzogen.

Nach vollständig bestandener pharmazeutischer Prüfung und in der Regel im Anschluß an dieselbe hat der Kandidat weitere zwei Jahre als Gehilfe in Apotheken, darunter mindestens ein Jahr in Apotheken des Deutschen Reiches, sich praktisch zu betätigen. Den Nachweis, daß die Gehilfenzeit mit Erfolg zurückgelegt worden ist, hat der Kandidat durch ein Zeugnis zu erbringen, das eine eingehende Würdigung seiner Tätigkeit enthält. Das Zeugnis ist von dem Apotheker, der die Ausbildung geleitet hat, auszustellen und von dem zuständigen Medizinalbeamten zu beglaubigen.

Nach Abschluß der Gehilfenzeit hat der Kandidat bei der zuständigen Behörde des Bundesstaates, in dem er die pharmazeutische Prüfung bestanden hat, die Erteilung der Approbation als Apotheker zu beantragen.

Auf Grund der vorstehenden Bestimmungen ist zum Eintritt in die Pharmazie in Deutschland also Reife für Prima eines Gymnasiums, eines Realgymnasiums oder einer Oberrealschule des Deutschen Reiches als Vorbildung erforderlich.

Die Ausbildung des Pharmazeuten bis zum Erhalt der Approbation umfaßt in Deutschland 6 praktische Jahre in einer Apotheke, von welchen vier vor dem Universitätsstudium und zwei nach der pharmazeutischen Staatsprüfung zu erledigen sind, sowie 2 Jahre an der Universität, das sind insgesamt 8 Jahre. Für Inhaber des Reifezeugnisses einer neunstufigen höheren Lehranstalt verkürzt sich die praktische Ausbildung in der Apotheke um ein Jahr, indem die Lehrzeit auf zwei Jahre beschränkt wird.

## II. Vor- und Ausbildung der Pharmazeuten in außerdeutschen, europäischen Ländern.

Ähnliche Bestimmungen hinsichtlich der Vorbildung für den Apothekerberuf wie in Deutschland bestehen auch in den meisten europäischen Ländern, so in Österreich-Ungarn, Italien, Frankreich, Rußland, Bulgarien, Serbien, Norwegen, Dänemark.

Die Maturität verlangen Schweden, die Schweiz, Rumänien.

Verschieden gestaltet sind in den einzelnen Ländern Dauer der Lehrzeit und Dauer des Universitätsstudiums.

| | Dauer der Lehrzeit (nach Jahren). | Dauer des Universitätsstudiums (nach Semestern). |
|---|---|---|
| Dänemark | (wie in Deutschland) | 3 |
| Frankreich | 1 Jahr | 8 |

| | | |
|---|---|---|
| Niederlande | | 10 bis 14 Semester inkl. praktische Tätigkeit. |
| Norwegen | 3 Jahre | 3 |
| Österreich | 3 „ | 4 |
| Rumänien | 2 „ | 6 |
| Rußland | 3 „ | 4—5 |
| Schweden | 2 „ | 4—5 |
| Serbien | 3 „ | 4 |

Im einzelnen ist zu vorstehender Tabelle noch folgendes zu bemerken:

**a) Dänemark.**

Für die Ausbildung der Pharmazeuten in der „Farmaceutiske Laereanstalt“ in Kopenhagen, sowie über „die Farmaceutiske Medhjaelpereksamen“ und „den Farmaceutiske Kandidateksamen“ sind gesetzliche Bestimmungen am 20. November 1902 erlassen worden.

Die zweite, die Apothekerprüfung, gliedert sich in eine schriftliche, praktische und mündliche, wie in Deutschland.

In der praktischen Prüfung wird verlangt:

1. in der Chemie: Die Darstellung eines Präparates, eine qualitative anorganische Analyse, eine qualitative organische oder gemischt organisch-anorganische Analyse, eine quantitative Bestimmung des Bestandteiles einer Mischung;

2. in der Pharmakognosie: eine mikroskopische Analyse eines Drogengemisches;

3. in der Botanik: eine morphologische anatomische Untersuchung einer Droge.

Einer brieflichen Mitteilung des Herrn Pharm.-Assessors H. P. Madsen, Besitzer der Vesterbro-Apotheke in Kopenhagen, zufolge kann ein Apotheker, der seine Examina bestanden hat, sogleich selbständig werden und eine Apotheke kaufen, doch muß er 25 Jahre alt sein und eine königliche Bewilligung nachsuchen. Früher war dies eine Formalität, wird jetzt aber mehr als ein Gnadenbeweis angesehen.

**b) Frankreich.**

(Auf Grund einer brieflichen Auskunft von Dr. Em. Bourquelot, Professor an der École supérieure in Paris, sowie auf Grund des Nouveau regime de l'Université de Paris nach Dekret vom 26. Juli 1909, in Kraft seit November 1910.)

Um der Pharmazie sich widmen zu können, wird von dem Aspiranten der „grade de bachelier“ verlangt.

Die Ausbildung als Pharmazeut dauert 5 Jahre, von welchen 1 Jahr auf die Lehre in einer Offizin bei einem „pharmacien agréé“ entfällt und mit einem Examen abgeschlossen wird. In diesem sind die folgenden Anforderungen zu erfüllen:

1. Die Herstellung zusammengesetzter Arzneien nach dem Codex, sowie die Ausführung einer Magistralformel (ordonnance magistrale).

2. Die Bestimmung von 30 offizinellen Pflanzen oder einfachen Drogen, welche der materia medica angehören, von 5 pharmazeutisch-chemischen und 10 galenischen Präparaten.

3. Die Beantwortung von Fragen über verschiedene pharmazeutische Operationen (opérations pharmaceutiques officinales).

Nach Bestehen dieses Examens bezieht der Pharmazeut die École supérieure de Pharmacie. Das Studium hier dauert 4 Jahre und ist reich mit Prüfungen durchsetzt. So finden solche nach Beendigung des ersten, zweiten und dritten Studienjahres statt. Während des vierten Jahres werden zwei Probeexamina abgehalten, und ein Schlußexamen nach Beendigung des vierten Studienjahres. Gegenstände der letzten Prüfungen sind praktisch: Nahrungsmittelchemie und Toxikologie, Untersuchung von chemischen und galenischen Arzneimitteln; mündlich: Pharmazeutische Chemie, Biologische Chemie, Hygiene, Toxikologie, Hydrologie und die Elemente der Geologie, Mikrobiologie, Materia medica, Apothekengesetzgebung.

Nach Bestehen des letzten Examens wird dem Kandidaten ein Diplom ausgeliefert, jedoch nicht vor Beendigung des 25. Lebensjahres. Der Inhaber eines solchen Diploms kann dann eine Pharmazie kaufen oder gründen.

### c) Niederlande.

(Auf Grund einer brieflichen Auskunft des Vorsitzenden der Maatschappij ter bevordering der Pharmacie in Holland, J. J. Hofman in s'Gravenhage.)

Als Vorbildung zum Eintritt in die Pharmazie wird verlangt die Absolvierung der „Hoogere Burger School“ (Ober-Realschule) oder des Gymnasiums. Auf der höheren Bürgerschule werden an fremden Sprachen Französisch, Englisch, Deutsch getrieben, nicht Lateinisch und Griechisch.

Der junge Mann, der nach Absolvierung der Schule vielfach ein Alter von 20 Jahren erreicht hat, bezieht dann sogleich die Universität, von denen in Holland 4 vorhanden sind, auf welchen Professoren der Pharmazie lehren.

Mit der Vorbildung der höheren Bürgerschule kann der Studierende (oder die Studierende, denn in Holland widmen sich viele Damen, der Pharmazie) das Diplom eines Apothekers erreichen, mit der Vorbildung der Gymnasial-Maturität auch Dr. pharmaciae werden.

Die Studierenden der Pharmazie hören an den Universitäten zunächst die Vorlesungen der Professoren der Chemie, Botanik, Physik. Nach 1 bis 2 Jahren findet die erste Prüfung statt, das „erste natuurkundig examen“. Auch der Medizinstudierende hat das gleiche Examen zu bestehen, und zwar in anorganischer und organischer Chemie, in Botanik und Physik. Nach weiterem $^1/_2$ oder 1 Jahr muß der Pharmazeut dem „aanvullingsexamen“ sich unterziehen, welches Zoologie und Mineralogie umfaßt. Erst hiernach beginnen die Arbeiten im pharmazeutisch-chemischen Laboratorium, welche nach 2 bis 3 Jahren durch das „theoretisch apotheker-examen“ und bald darauf durch die praktische Apothekerprüfung abgeschlossen werden.

Die Ausbildung der Pharmazeuten bis zum „Apothekersexamen" kann hiernach 5 bis 7 Jahre dauern und ist abhängig davon, ob der Kandidat früher oder später in die Prüfung eintritt.

Um Doktor der Pharmazie zu werden, wird nach 2 bis 3 Jahren Universitätsstudium das „candidaatsexamen" der Pharmazie verlangt. Es umfaßt dieselben Fächer wie das „eerste natuurkundig examen" und das „aanvullingsexamen" zusammen.

Nach Bestehen dieses Examens beginnt der Candidatus Pharmaciae im Pharmazeutischen Laboratorium zu arbeiten und kann nach 2 bis 3 Jahren das „doctoraal" Examen machen. Dieses ist etwa dasselbe wie das „theoretisch Apothekers" Examen. Der Kandidat ist dann Doctorandus in der Pharmazie; er muß noch eine Dissertation schreiben, um Doktor zu sein. Auch hat er das praktische Apothekerexamen zu bestehen, um sich als Apotheker niederlassen zu können. Die praktische Ausbildung als Apotheker eignen sich die Pharmazeuten in der Regel während des Universitätsstudiums an, indem sie in Apotheken hin und wieder tätig sind. Das praktische Apothekerexamen ist eine Staatsprüfung, die übrigen sind akademische Prüfungen.

Wer das Diplom als Apotheker erhalten hat, kann eine Apotheke kaufen oder gründen. Einer besonderen Konzession bedarf er dazu nicht, nur muß der Nachweis erbracht sein, daß er während 2 Jahre in einer Apotheke gearbeitet hat. Außer dem Apothekerexamen gibt es in den Niederlanden noch ein Apothekergehilfen-Examen (assist-apotheker examen). Eine besondere Vorbildung für diese Prüfung wird nicht verlangt: es kann jedermann sich dieser Prüfung unterziehen; sie umfaßt Rechnen, Schreiben, vaterländische Geschichte, Geographie, Physik, Chemie, Pharmakognosie und pharmazeutische Rezeptur. Die Leute, welche sich dieser Prüfung mit Erfolg unterzogen haben (es sind viele Damen darunter), finden eine Beschäftigung als Hilfskräfte in den Apotheken.

### d) Norwegen.

(Auf Grund einer brieflichen Auskunft des Apothekenbesitzers Dr. Sissener in Christiania.)

Zum Eintritt in die Pharmazie wird Mittelschulexamen verlangt, fünf Vorschulklassen und 4 Jahre der höheren Schule. Das Maturum wird in den Fachkreisen gewünscht und wahrscheinlich auch in dem in Ausarbeitung begriffenen Unterrichtsplan für Apotheker für obligatorisch erklärt.

Die Annahme von Lehrlingen ist abhängig von der Erlaubnis des Medizinaldirektors. Jedes Jahr wird bestimmt, wieviel Lehrlinge angenommen werden können. Es hängt dies ab von dem Freiwerden von Lehrstellen sowie der Errichtung neuer Apotheken. Die Lehrzeit dauert 3 Jahre, während welcher der Lehrling in der Apotheke praktischen und theoretischen Unterricht erhält. Das von dem Lehrling zu führende Laboratoriumsjournal und die Pflanzenbestimmungen müssen vom Lehrherrn kontrasigniert werden. Nach Beendigung der Lehrzeit erhält der Lehrling vom Apothekenbesitzer einen „Lehrbrief". Einige Monate vor Ablegung des Gehilfenexamens pflegen die Lehrlinge in Christiania an einem

theoretischen Privatkursus sich zu beteiligen. Die Prüfungsgegenstände sind ähnlich umgrenzt wie in Deutschland.

Nach der Gehilfenprüfung und der Erledigung eines Jahres praktischer Tätigkeit in der Apotheke bezieht der Pharmazeut auf drei Semester die Universität. Im 4. Semester wird das „Apothekerexamen" gemacht, welches ähnliche Anforderungen wie das deutsche stellt, worauf der Apotheker noch 5 Jahre praktisch tätig sein muß, bevor er eine Apotheke selbständig verwalten oder kaufen kann.

### e) Österreich.

(Auf Grund der pharmazeutischen Studien- und Prüfungsordnung vom 16. September 1889 und nach brieflichen Mitteilungen des Herausgebers der Pharmazeutischen Post Herrn Dr. Hans Heger in Wien.)

Um Pharmazeut werden zu können, müssen 6 Gymnasialklassen oder 6 Realschulklassen absolviert sein. In letzterem Falle muß der junge Mann sich durch eine Prüfung über die Kenntnisse der lateinischen Sprache im Umfange von 6 Gymnasialklassen ausweisen. Die pharmazeutische Praxis (Aspirantenzeit) dauert drei (für Absolventen des Gymnasiums mit Matura nur 2 Jahre). Nach Beendigung der Aspirantenzeit muß eine Prüfung beim Gremium abgelegt werden, welcher auch ein Regierungsvertreter beiwohnt.

Auf Grund der Prüfungsbescheinigung kommt der Pharmazeut an die Universität, an welcher er die zwei Jahrgänge des pharmazeutischen Kursus hören und die vorgeschriebenen Prüfungen machen muß (drei naturwissenschaftliche Vorprüfungen an der philosophischen Fakultät und ein Rigorosum, praktisch und theoretisch, aus allgemeiner pharmazeutischer Chemie und Pharmakognosie an der medizinischen Fakultät).

Auf Grund dieser Prüfung erhält der Kandidat von der Universität das Diplom eines Magisters der Pharmazie. Nach Erlangung dieses Diploms muß der Magister der Pharmazie noch mindestens 5 Jahre in öffentlichen oder Anstaltsapotheken tätig sein, ehe er die Befähigung zur selbständigen Leitung einer Apotheke erlangt und mindestens 15 Jahre, um das Recht zur Errichtung einer neuen Apotheke zu erhalten.

### f) Rumänien.

(Auf Grund des pharmazeutischen Unterrichts-Reglements vom Jahre 1904 und nach brieflichen Mitteilungen des Farmaciste Gabriele Dimitriu in Campulung in Rumänien.)

Das pharmazeutische Studium ist der medizinischen Fakultät zu Bukarest angegliedert.

Das theoretische und praktische Studium gliedert sich in 2 Teile, in das praktische und in das Universitäts-Studium.

Das praktische Studium wird in einer privaten Apotheke unter Leitung von deren Vorsteher absolviert. Das Universitätsstudium wird in der medizinischen Fakultät zu Bukarest, in der Fakultät der Wissenschaften und in speziellen Laboratoriumskursen absolviert, die der medizinischen Fakultät zu Bukarest angegliedert sind.

Die Dauer des pharmazeutischen Studiums beträgt 5 Jahre, davon 2 Jahre praktisch in einer Apotheke und 3 Jahre Universität.

Zur Immatrikulation ist erforderlich das Zeugnis der Absolvierung eines Lyzeums (Lyzeum = deutschem Gymnasium, beziehentlich Realgymnasium, beziehentlich Oberrealschule) nach Artikel 19 u. 57; Geburts-, Impf- etc. Zeugnisse sowie ein legalisiertes Lehrzeugnis.

Fremde Kandidaten, die das Bakkalaureats- oder Maturitätszeugnis besitzen, können ebenfalls immatrikuliert werden.

Praktisches Studium. Im ersten Jahre soll der „Student" seine botanischen, zoologischen, physikalischen und chemischen Lyzeumskenntnisse vervollkommnen und praktische Pharmazie ausüben. Im zweiten Jahre soll er organische Chemie, die Elemente der Pharmakologie und Pharmakognosie studieren, die Maximaldosen auswendig lernen, Rezepte taxieren, die pharmazeutischen Gesetze erlernen und praktische Pharmazie ausüben, sowie ein Herbarium anlegen.

In jedem Jahre hat der Chef der Fakultät einen vom Vizepräsidenten des hygienischen Konzils revidierten Bericht einzureichen über ein von „Studenten" abzulegendes Examen sowie über Präsenz, Führung usw. Ohne triftige Gründe darf der „Student" die Apotheke nicht wechseln.

Am Ende jedes praktischen Jahres hat der „Student" auch ein praktisches Examen abzulegen durch Darstellung von 3 chemisch-pharmazeutischen Präparaten, Demonstration des Herbariums, das dem Dekan behufs Immatrikulierung vorgelegt werden muß.

Die jährlichen Examina werden in der Regierungshauptstadt vor einer Kommission, bestehend aus dem Vizepräsidenten des hygienischen Rats und 2 Apothekenvorstehern, abgelegt. Der Vizepräsident berichtet dem Dekan über die Leistungen der Examinanden. Nur diejenigen können immatrikuliert werden, welche die Examina bestanden haben.

Universitätsstudium. Der Student erhält vom Dekan einen Jahresschein für die Kurse, einen Inskriptionsschein, einen Schein für die praktischen Laboratoriumsarbeiten.

Jede Inskription repräsentiert den Besuch der Kurse und praktischen Arbeiten für ein Trisemester. Das sind 3 Inskriptionen für jedes Schuljahr, bzw. 9 Inskriptionen für die 3 Studienjahre. Die vierte Inskription wird erhalten nach einem Examen am Ende des ersten Jahres, die siebente nach einem Examen am Ende des zweiten Jahres, die neunte nach Beendigung des dritten Jahres.

Erstes Jahr: Botanik, Zoologie, Mineralogie, Mineralchemie, allgemeine Physik, qualitative Analyse, praktische Arbeiten über diese Materien.

Zweites Jahr: Pharmakologie und Pharmakognosie, organische Chemie, quantitative Analyse, chemische und galenische Pharmazie, elementare Bakteriologie, praktische Arbeiten über obige Materien.

Drittes Jahr: Chemische und galenische Pharmazie, Kommentieren der rumänischen Pharmakopöe, Nahrungsmittel- und Getränkanalyse, öffentliche und private Hygiene und Sanitätspolizei, analytische und toxikologische Chemie, praktische Arbeiten über obige Materien.

Das Schuljahr beginnt am 1. Oktober und endet am 30. Juni. Das Sommersemester beginnt am 1. März. Die Weihnachtsferien beginnnen am 24. Dezember und enden am 7. Januar. Die Osterferien dauern vom Gründonnerstag bis zum Sonntag nach Ostern.

Es werden genaue Präsenzlisten geführt, und es wird genau nach Reglement gearbeitet. Über die Arbeiten jedes Studenten wird in den Laboratorien Buch geführt.

Im 1. und 2. Jahre finden an Sonn- und Feiertagen botanische Exkursionen statt, von denen sich niemand ausschließen darf.

Examina. Alle Examina sind öffentlich. Am Ende jedes Jahres findet ein Examen statt, zum Schluß das Approbationsexamen. Resultat durch Ballotage. Nummern: Nicht bestanden, genügend, gut, sehr gut, cum laude.

Die Jahresexamina sind theoretisch und praktisch. Die praktischen Prüfungen werden im Laboratorium des betreffenden Professors abgelegt nach einer mündlichen Prüfung und Bestehen in Aufgaben, die der Professor im letzten Monate jedes Schuljahres gibt. Drei mündliche Examen erstrecken sich auf jede Materie des Schuljahres.

Die Approbationsexamina sind ebenfalls theoretisch und praktisch.

Examen I. Zoologie, Botanik, Mineralogie, vegetabilische Mikrographie (mikroskopische Bestimmung zweier Medizinalpflanzen oder Teile von solchen in 8 Stunden).

Examen II. Allgemeine organische und anorganische Chemie, analytische Chemie, Physik, eine qualitative Analyse von einem Gemisch von höchstens 6 Stoffen (3 Basen, 3 Säuren oder einer medikamentösen Substanz), eine quantitative gravimetrische oder volumetrische Analyse einer Substanz in 24 Stunden.

Examen III. Pharmakologie und Pharmakognosie, chemische und galenische Pharmazie, Toxikologie, Hygiene und Sanitätspolizei. Praktisch: Erkennung von 10 Drogen in 2—15 Minuten, Identifizierung und Prüfung eines pharmazeutisch-chemischen Präparates in 6 Stunden.

Examen IV. Pharmakopöe und deren Kommentierung. Darstellung von Arzneimitteln (mündlich). Analyse von Nahrungsmitteln und Getränken (mündlich). Elementare Bakteriologie. Praktisch: Darstellung von 4 chemischen oder galenischen Medikamenten. Nahrungsmittel- und Getränkanalyse. Für dies alles 8 Tage.

### g) Rußland.

(Nach brieflichen Mitteilungen des Apothekers Ferrein in Moskau.)

Der Ausbildungsgang der Pharmazeuten in Rußland ist augenblicklich folgender:

1. Beendigung von 4 Klassen des Gymnasiums (im ganzen sind es 8 exkl. die Vorbereitungsklassen), für Realschüler eine Ergänzungsprüfung in der lateinischen Sprache.

2. Drei Jahre Lehrzeit in einer Normalapotheke. Absolventen eines Gymnasiums (8 Klassen) ist die Lehrzeit auf zwei Jahre verkürzt.

3. Prüfung an der Universität zur Erlangung des Gehilfengrades.

4. 3 Jahre Praxis in einer Normalapotheke.

5. 2 Jahre = 4 Semester Studium an der Universität.

6. Prüfung zur Erlangung des Grades eines Provisors (=Apotheker) an der Universität. Ein Provisor hat sofort nach Erlangung des Grades das Recht, eine Apotheke selbständig zu leiten.

7. Zur Erlangung der Würde eines Magisters der Pharmazie ist es erforderlich, nochmals in erweitertem Maße die mündliche Provisorprüfung abzulegen, außerdem zwei schriftliche Arbeiten zu leisten, ferner muß an einem wissenschaftlichen Institut eine selbständige Arbeit verfaßt werden und dieselbe öffentlich verteidigt werden. Es werden von der Fakultät drei offizielle Opponenten ernannt, aber es hat jeder Anwesende auch das Recht, an der Diskussion teilzunehmen.

Obiges ist der jetzige Stand der pharmazeutischen Ausbildung, doch soll derselbe in allernächster Zeit eine Umgestaltung erfahren, und zwar hat schon ein neues Projekt alle Instanzen passiert und harrt nur der Bestätigung der Duma und des Reichsrats.

Der vorgesehene Ausbildungsgang ist hiernach folgender:

Für die pharmazeutische Laufbahn kommen nur Absolventen von 6 Klassen eines Gymnasiums oder der vollen 8 Klassen in Betracht. Erstere passieren vor Eintritt in die Apotheke eine speziell zu errichtende pharmazeutische Schule mit zweijährigem Kursus, nach Beendigung welcher sie die Gehilfenprüfung ablegen. Ein Jahr Praxis in einer Apotheke ersten Ranges als Gehilfe gibt demselben das Recht, speziell zu gründende 3jährige pharmazeutische Kurse an den Universitäten zu besuchen und nach Beendigung derselben die Provisorprüfung abzulegen. 1 Jahr Praxis als Provisor in einer Apotheke ersten Ranges gibt demselben das Recht, eine Apotheke selbständig zu leiten.

Zur Erlangung der Würde des Magisters der Pharmazie und weiter eines Doktors der Pharmazie ist aber die nachträgliche Erwerbung der Maturität erforderlich.

Absolventen von 8 Klassen des Gymnasiums gehen direkt zur Universität und erlangen nach Absolvierung der 3jährigen pharmazeutischen Kurse an der Universität direkt den Grad eines Provisors, welcher nach 1 Jahr Praxis in einer Apotheke ersten Ranges das Recht zu selbstständiger Tätigkeit einräumt.

Wie oben erwähnt, wird in der Pharmazie wie auch in anderen Fakultäten außer dem Magister der Pharmazie auch die Würde eines Doktors der Pharmazie eingeführt.

Den Grad eines Magisters der Pharmazie können außerdem Absolventen der medizinischen und naturwissenschaftlichen Fakultäten nach $^1/_2$jähriger Praxis in einer Apotheke ersten Ranges in der vorstehenden üblichen Weise erlangen. Dieselben erhalten sonst auch alle dem Provisor zukommenden Rechte.

Aus Vorstehendem ist zu ersehen, daß projektiert wird:

1. Die Lehrzeit ganz in Wegfall zu bringen und für Absolventen von 6 Klassen durch eine spezielle Schule zu ersetzen.

2. Den Gehilfengrad nur für Absolventen von 6 Klassen beizubehalten.

3. Den Provisorgrad Absolventen von 8 Klassen direkt von der Universität nach einjähriger Praxis zu erteilen.

4. Die Würde eines Magisters und Doktors der Pharmazie auch Absolventen anderer Fakultäten zugängig zu machen.

Die oben erwähnten pharmazeutischen Schulen für Absolventen von 6 Klassen sollen dem Gouvernements-Medizinal-Inspektor unterstellt und von Privatpersonen mit geeigneter Bildung nach bestimmtem Programm geführt werden.

### h) Schweden.

(Auf Grund der Svensk „Författningar" und brieflicher Erläuterung des Apothekers Arvid Blomquist (†), Apoteket St. Erik in Stockholm.)

Betreffs der Vorbildung und Länge der Lehrzeit schreibt die königliche Kundgebung vom 22. November 1901 vor:

§ 1. Um als „Apotekslehrling" angenommen zu werden, wird Zeugnis über gutes Benehmen und absolviertes Maturitätsexamen verlangt.

§ 2 macht Bestimmungen über die Formen, die bei der Anmeldung eines Lehrlings bei der Königl. Medizinaldirektion (Medizinalkollegium) beachtet werden müssen.

§ 3. Die Lehrzeit eines „Apotekseleven" wird auf mindestens 2 Jahre festgesetzt. Während dieser Zeit soll der Vorstand der Apotheke dafür Sorge tragen, daß der Lehrling in pharmazeutischen Arbeiten Unterricht erhält, und zwar besonders in der Rezepturarbeit und der Darstellung von galenischen Heilmitteln, wie Extrakten, Pflastern etc.

§ 4. In den Filialapotheken dürfen keine Lehrlinge beschäftigt werden.

Über die Abschlußprüfung sind besondere Bestimmungen in den Statuten des Pharmazeutischen Institutes enthalten. Diese Statuten sind ebenfalls von der Regierung am 22. November 1901 genehmigt. Beide Gesetze sind am 1. Januar 1902 in Kraft getreten. Die Paragraphen, welche auf das „Kandidatexamen" Bezug haben, lauten wie folgt:

§ 17. Unterricht wird am Institut gegeben teils für „Apotekseleven" in einem besonderen Kursus für „Pharmazie-Kandidatexamen", teils auch den Pharmazie-Kandidaten für das „Apotekerexamen".

§ 19. Die Hauptfächer des Unterrichtes sind:

*a)* für „Apotekseleven":

1. Chemie und pharmazeutische Chemie;
2. Botanik und Pharmakognosie;
3. Technische Pharmazie (galenische Pharmazie).

Die praktischen Übungen sind:

*a)* für „Apotekseleven":

1. chemische und pharmazeutisch-chemische,
2. botanische und pharmakognostische Übungen.

§ 21. Der Kursus für Apotekseleven wird jährlich angeordnet zu einer Zeit, die nach Vorschlag des Lehrerkollegiums von der Direktion des Institutes festgestellt wird.

Die zweite Hälfte des § 21 schreibt vor, daß der Unterricht an diesem Kursus von Assistenten erteilt werden soll. Seit Anfang dieses

Jahres (1912) haben wir aber nach Reichstagsbeschluß von 1911 ein neues Budget für das Institut bekommen, wobei die alten Assistentenstellen abgeschafft und vier neue o. Laboratoriumsämter eingerichtet wurden. Diese Laboratoren entsprechen wohl am ehesten den außerordentlichen Professoren in Deutschland und ist denselben nun außer sämtlichen praktischen Übungen ebenfalls der Unterricht am „Elev-kursus" zugefallen.

§ 27. Form und Zeit für die Anmeldung: Schriftliche Anmeldung spätestens 1 Monat vor Anfang des Kursus.

§ 28. Bei der Anmeldung zum Kursus für „Kandidatexamen" sind folgende Ausweise erforderlich:

1. Leumundszeugnis;

2. Immatrikulationsbestätigung des Medizinalkollegiums als „Apotekslehrling" (laut § 2 des ersterwähnten Gesetzes vom 22. November 1901);

3. Zeugnis vom Vorstand der Apotheke, wo die Lehrzeit absolviert wurde;

4. Journal über die während der Lehrzeit ausgeführten Arbeiten. Dieses Journal soll vom Vorstand der Apotheke bestätigt sein.

§ 35. Das „Pharmazie Kand.-examen" wird vorgenommen in der zweiten Hälfte des Januar und Mai.

(Das Examen ist im Gegensatz zum Apothekerexamen ein Examen rigorosum.)

§ 36. Um zum „Kandidatexamen" zugelassen zu werden, muß der Aspirant dartun, daß er in befriedigender Weise den Kursus für „Apotekslehrlinge" am Pharmazeutischen Institut mitgemacht hat, und daß er unter Kontrolle des „Instruktionsapotheker" durch praktische Proben nach mindestens 5 Rezepten seine Geschicklichkeit als Rezeptarius bewiesen hat.

§ 37. Examinatoren bei diesem Prüfungsabschnitt sind die Laboratoren. Examensfächer sind : Chemie, Chemische Pharmazie (d. i. pharmazeutische Chemie nach deutscher Nomenklatur), Botanik, Pharmakognosie, Technische Pharmazie (=galenische Pharmazie), Pharmazeutische Gesetzeskunde.

§ 40. Jedes Examen ist öffentlich.

Somit kann ein Studierender im günstigsten Falle, d. h. wenn er als Lehrling im Juli angenommen wurde, nach $2^1/_2$ Jahren sein Gehilfenexamen absolvieren. Man ist in diesem Examen sehr rigoros und es kommt nicht selten vor, daß ca. $30^0/_0$ der Examinanden durchfallen.

Nach absolviertem „Kandidatexamen" muß der Pharmazeut mindestens 12 Monate in einer Apotheke konditionieren, bevor er am Institut wieder immatrikuliert werden kann.

Das Universitätsstudium dauert jetzt mindestens 4 Semester, d. h. die Kurse sind so angeordnet, daß der allgemeine grundlegende Teil während des ersten, der angewandte Teil während des zweiten Jahres Gegenstand der Studien wird. Um ein besseres Abgangszeugnis zu erreichen, kommt es oft vor, daß ein Studierender ein fünftes Semester zur Ausführung irgend einer mehr selbständigen Untersuchung anwendet.

§ 19. Hauptfächer sind:

*b)* für Pharm. Kandidaten:

1. Chemie und pharmazeutische Chemie,
2. Botanik und Pharmakognosie,
3. Physik,
4. Technische Pharmazie, Gesetzeskunde und Geschichte der Pharmazie.

Außerdem wird seit Anfang dieses Jahres (1912) von einem der Laboratoren analytische Chemie besonders gelesen. Als Nebenfach gilt Bakteriologie, ist aber obligatorisch.

§ 20. Obligatorische praktische Übungen sind:

*b)* für Pharm. Kandidaten:

1. chemische und pharmazeutisch-chemische,
2. botanische und pharmakognostische,
3. physikalische,
4. bakteriologische Übungen.

§ 32. Behandelt die Vorschriften für das Tentamen.

Die Vorprüfungen werden am Schluß eines jeden Arbeitsjahres abgehalten, und nur diejenigen, die alle Tentamina bestanden und die praktischen Übungen zu voller Zufriedenheit erledigt haben, werden zum Apothekerexamen zugelassen.

§ 39. In dem Apothekerexamen findet Prüfung nur statt in den Fächern des zweiten Jahreskursus, und zwar:

in pharmazeutischer Chemie vom Professor der Chemie und Chemischer Pharmazie,

(Die außerordentlichen Professuren sind mit dem neuen Budget abgeschafft und durch o. Professuren ersetzt:)

in Pharmakognosie vom Professor der Botanik und Pharmakognosie,

in angewandter Physik von dem Lehrer in Physik,

in galenischer Pharmazie vom Lehrer in diesem Fache.

Nach dem „Apotekerreglement" vom 11. August 1819 darf nur derjenige eine Apotheke verwalten, der volljährig ist und nach absolviertem Gehilfenexamen in einer Apotheke mindestens 4 Jahre in Kondition war.

Diese Bestimmung hat nur noch geringen Wert heutzutage, da in Schweden nur 12 verkäufliche Privilegien sich befinden, und da bei Verleihung persönlicher Konzessionen hauptsächlich auf Dienstjahre und erst in zweiter Linie auf wissenschaftliche und praktische Verdienste Rücksicht genommen wird.

Momentan haben infolge der schlechten Proportionalität zwischen Bewerbern und vakanten Privilegien nur solche Pharmazeuten Aussicht, eine Apotheke zu erhalten, die durchschnittlich 24 Dienstjahre aufweisen können (1911). Sie sind bei diesem Zeitpunkt durchschnittlich 46 Jahre alt. Bei sehr großen wissenschaftlichen Verdiensten können selbstverständlich Ausnahmen gemacht werden. Die Direktion der Apothekersozietät hat die Auffassung mehrmals verteidigt, daß bei der Erteilung von Kon-

zessionen für gewisse Apotheken, und zwar für solche in der Hauptstadt, sowie für diejenigen in den Universitätsstädten ganz besonders Rücksicht auf wissenschaftliche und praktische Verdienste der Bewerber genommen werden soll.

---

In den vorstehenden Zusammenstellungen sind die pharmazeutischen Verhältnisse in England und in der Schweiz nicht berücksichtigt worden, und zwar weil die ersteren sich mit denjenigen anderer europäischer Länder gar nicht vergleichen lassen. In der Schweiz hingegen, welche zum Eintritt in die Pharmazie schon jetzt die Maturität verlangt, ist ein neuer Ausbildungsmodus vorgesehen, der voraussichtlich mit dem Jahre 1913 Gesetzeskraft erlangen wird, und welcher so grundlegende Änderungen bringt, daß eine besonders eingehende Erörterung der vorgesehenen Bestimmungen nötig erscheint.

### England.

Was England, bzw. Großbritannien betrifft, so bestehen dort die folgenden Bestimmungen. (Auf Grund von brieflichen Mitteilungen des Dr. Henry Greenish, Professors für Pharmakognosie an der Schule der Pharmaceutical Society of Great Britain in London):

Bevor ein Kandidat zur pharmazeutischen Prüfung vorgeht, muß er ein Examen in der englischen, lateinischen und einer modernen Sprache, sowie auch in der Mathematik bestanden haben. Die Pharmaceutical Society of Great Britain veröffentlicht in ihrem „Calendar“ ein Verzeichnis von Fragen und Aufgaben, deren Beantwortung, bezw. Lösung für genügend erachtet wird. Außerdem muß der Beweis geliefert werden, daß der Kandidat sich während 3 Jahre mit der Anfertigung von ärztlichen Rezepten beschäftigt und das 21. Jahr vollendet hat. Nach Bestehen des Examens hat er das Recht, gewisse Gifte verkaufen und sich „Chemist“ oder „Druggist“ oder „Chemist and Druggist“ nennen zu können. Er kann eine Apotheke eröffnen, wo, wann und wie er will oder nach Belieben längere oder kürzere Zeit als Gehilfe in Apotheken fungieren.

Ein Zwangskursus, um zu der vorstehend erörterten Prüfung zugelassen zu werden, existiert zurzeit nicht. Der Kandidat kann sich der Prüfung unterziehen, ohne überhaupt studiert zu haben. Er fällt dann allerdings meist durch. Es sind Fälle bekannt, daß ein Kandidat 17mal zur Prüfung vorgegangen ist. In der Regel aber pflegt der Aspirant zu studieren, und zwar in der Schule der Pharmaceutical Society (9 Monate) oder auch in einer der vielen Privatschulen (Kursus gewöhnlich 3 Monate).

Die Prüfung wird „Minor Examination“ genannt. Zuweilen unterwirft der Kandidat sich einer zweiten Prüfung (Major Examination). Diese erteilt ihm aber so gut wie keine Rechte und ist lediglich als ein Ehrengrad anzusehen.

### Schweiz.

Über die Reform der pharmazeutischen Ausbildung in der Schweiz hat Professor Dr. A. Tschirch in Bern in Nr. 1 der Apotheker-Zeitung (1912) ausführlich berichtet.

Im folgenden sind diese Mitteilungen Tschirchs im wesentlichen wiedergegeben:

Die wichtigste Änderung gegenüber dem bisherigen Zustande ist die einer Dreiteilung der pharmazeutischen Ausbildung (das sogenannte „gebrochene“ Studium) und daraus sich ergebend auch eine Dreiteilung der Prüfungen.

Bekanntlich kennt die Schweiz als Vorbildung für den pharmazeutischen Beruf nur das Maturitätszeugnis. Dies ist auch in der neuen Verordnung beibehalten worden. Aber während der junge Mann bisher unmittelbar nach erlangter Maturität in die Apotheke eintrat, beginnt die Ausbildung mit den Universitätsstudien, und zwar mit der naturwissenschaftlichen Ausbildung auf der Universität. Diese umfaßt das Studium in Physik, anorganischer, organischer und analytischer Chemie sowie allgemeiner und systematischer Botanik. Von Kursen werden verlangt: Ein physikalisches und ein botanisch-mikroskopisches Praktikum sowie Übungen im chemischen Laboratorium in qualitativer und quantitativer Analyse. Während dieser Studien betritt also der stud. pharm. das pharmazeutische Institut noch nicht. Er liegt ebenso wie seine Kollegen von der Medizin rein naturwissenschaftlichen Studien ob. Der Grund für diese Neuerung, durch welche dem Leiter der Apotheke die Ausbildung der jungen Pharmazeuten in den Naturwissenschaften ganz abgenommen wird, ist wesentlich die Erwägung gewesen, daß die oft seit langer Zeit in der Praxis stehenden Apothekenbesitzer nicht immer den rasch vorwärts eilenden Fortschritten der Naturwissenschaften folgen können und daher nur selten gute Lehrer in diesen Disziplinen abgeben werden, ganz abgesehen davon, daß das Lehren selbst ein Talent ist, das nicht jeder besitzt und ein Apotheker auch nicht zu besitzen braucht. Tatsächlich sind heutzutage die Apotheker selten geworden, die gute Lehrer der reinen Naturwissenschaften sind.

Das pharmazeutisch-naturwissenschaftliche Studium, das in der Verordnung nicht limitiert ist, für das aber, wie aus Artikel 86 hervorgeht, wenigstens zwei Semester angenommen werden (meistens werden es wohl drei werden), schließt mit der naturwissenschaftlichen Prüfung ab.

Dieselbe zerfällt in eine praktische Abteilung: qualitative Analyse eines Gemisches von höchstens sechs Stoffen (mit Bericht), eine gewichtsanalytische und eine volumetrische Analyse (mit Bericht) — und eine mündliche Prüfung in Physik, anorganischer und organischer Chemie, sowie allgemeiner und systematischer Botanik.

Nun erst betritt der Pharmazeut die Apotheke. Er heißt fortan „Praktikant“, denn das Wort Lehrling ist ganz aus der Verordnung ausgemerzt. Die Praktikantenzeit, oder, wie es in der Verordnung heißt, „das Praktikum in der Apotheke“, wird auch als „Studium“ betrachtet (Artikel 86). Sie dauert anderthalb Jahre. Während derselben wird der Praktikant vom Chef in die Praxis der Rezeptur und Defektur sowie die kaufmännische Buchführung eingeführt und hat sich über das Gelernte in der „pharmazeutischen Assistentenprüfung“ auszuweisen, durch welche er zum „Assistenten“ wird. Denn auch der Name „Gehilfe“ ist aus der Verordnung verschwunden. Diese pharma-

zeutische Assistentenprüfung ist eine rein praktische: Darstellung von zwei galenischen Präparaten (nebst Bericht), Ausführung von vier ärztlichen Verordnungen und Prüfung in der Rezeptierkunde, qualitative chemische Prüfung von zwei Arzneimitteln der Pharmakopöe (mit Bericht) und Erkennung von Drogen der Pharmakopöe (d. h. also elementare Pharmakognosie). Der Ausweis über bestandene Assistentenprüfung berechtigt zur Bekleidung einer Assistentenstelle.

Nun erst beginnt das Fachstudium, und zwar unmittelbar anschließend an die bestandene Assistentenprüfung: Es ist auf drei Semester limitiert, was genügt, da ja die reinen Naturwissenschaften ganz fortfallen. Das Studium erstreckt sich auf folgende Fächer: Pharmazeutische Chemie und chemische Toxikologie, pharmazeutische Botanik, Pharmakognosie, Analyse von Lebensmitteln und Hygiene. Außerdem werden folgende Kurse verlangt: Bakteriologischer Kurs, Harnanalyse, pharmakognostisch-mikroskopischer Kurs und Arbeiten im pharmazeutisch-chemischen Laboratorium, und zwar hier in Präparatenkunde, pharmazeutisch-praktischer Analyse, chemischer Toxikologie und Wertbestimmungen während wenigstens drei Semester.

Auch das Fachstudium wird durch eine Prüfung abgeschlossen: die „pharmazeutische Fachprüfung". Dieselbe zerfällt wieder in zwei Abteilungen. Der praktische Teil der Fachprüfung umfaßt: Darstellung von zwei chemisch-pharmazeutischen Präparaten (mit Bericht), quantitative Prüfung von mindestens zwei Arzneimitteln der Pharmakopöe (mit Bericht), pharmazeutisch-praktische bzw. toxikologische Analyse (mit Bericht) und mikroskopische Bestimmung einiger Substanzen (mit Bericht). Die schriftliche Klausurarbeit ist in Fortfall gekommen.

Die mündliche Fachprüfung erstreckt sich auf: Pharmazeutische Chemie und chemische Toxikologie, Pharmazeutische Botanik, Pharmakognosie, Kenntnis der Pharmacopoea helvetica mit besonderer Berücksichtigung ihrer Prüfungsmethoden, Grundzüge der Hygiene und der Bakteriologie mit besonderer Berücksichtigung der Ernährung, des Wassers, der Abfallstoffe und der Desinfektion.

Da das praktische Jahr nicht unmittelbar an das Assistentenexamen angeschlossen, sondern sogleich die Universität bezogen werden soll, so wird nach der bestandenen Fachprüfung das Diplom noch nicht erteilt, sondern erst nachdem noch ein Jahr Praxis als Assistent nachgewiesen ist.

Die gesamte Ausbildung erfordert also bis zur Erteilung des Diploms mindestens 2 + 3 + 3 + 2, d. h. 10 Semester resp. 5 Jahre, davon entfällt die Hälfte auf die Praxis.

---

Bei der Durchsicht der vorstehend mitgeteilten gesetzlichen Bestimmungen über die pharmazeutische Vor- und Ausbildung in verschiedenen europäischen Staaten zeigt sich, daß die Regierungen aller dieser bestrebt sind, im Interesse einer guten Versorgung des Volkes mit Arzneien die Apotheker nicht nur zu „Dispensatoren" ausbilden zu lassen, sondern ihnen eine solche wissenschaftliche Durchbildung zu sichern, daß sie auch die von ihnen verabfolgten Arzneien beurteilen

und bewerten und damit eine volle Verantwortung für die Richtigkeit und Unverfälschtheit dieser übernehmen können.

Es hat zwar den Anschein, als wenn die veränderten Formen der Arzneimitteldarstellung, die sich in der Neuzeit herausgebildet haben, den Apotheker als wissenschaftlichen Beurteiler der Arzneimittel überflüssig machen.

Nur noch zum kleinsten Teil stellt der Apotheker in seinem Laboratorium die Arzneimittel selber dar. Chemische Fabriken haben ihm diese Tätigkeit abgenommen. Durch die Einführung synthetisch dargestellter chemischer Stoffe als Heilmittel in den Arzneischatz und die vorteilhafte Gewinnung solcher im großen, d. h. unter Verwendung geeigneter maschineller Vorrichtungen hierzu, ist der Apotheker dieser Konkurrenz unterlegen. Die Möglichkeit, die Verfahren zur Darstellung von Arzneimitteln unter Patentschutz zu stellen, hat die freie Beweglichkeit des Apothekers in der Selbstdarstellung der Arzneimittel weiterhin eingeschränkt. Besonders aber haben staatlicher Wort- und Markenschutz nicht nur für Arzneimittel, sondern auch für fertige Arzneiformen, die in Originalpackung seitens der Fabriken in den Verkehr gebracht werden, die Tätigkeit des Apothekers als Darsteller der Arzneimittel und ihrer Zubereitungen mehr und mehr lahm gelegt. Das Überhandnehmen der sogenannten „Spezialitäten“ und der Absatz solcher bei dem großen Publikum ist begünstigt worden durch eine geschickte und skrupellose Reklame in den Zeitungen, sowohl in den Tagesblättern wie in Fachzeitschriften und hieraus entnommenen und für die Laienwelt zurechtgestutzten Broschüren, dann aber auch durch die oft gedankenlose Empfehlung fertiger Arzneiformen seitens der Ärzte.

Die Folge dieser Entwicklung des Arzneimittelverkehrs ist, daß die Rezeptur in den Apotheken erheblich zurückgeht und durch den Handverkauf, d. h. durch die Abgabe von aus den Fabriken stammender, meist mit Wort- und Markenschutz versehener Arzneiformen (Pillen, Tabletten, Lösungen in Ampullen, Seifen, Salben und Pasten in Tuben, Tinkturen und Extrakten usw.) verdrängt wird. Macht diese Entwicklung weitere Fortschritte, dann wird der Apotheker mehr und mehr zu dem Stande eines Arzneiwarenhändlers, eines Detaillisten, herabgedrückt, der die von anderen Gewerbetreibenden hergestellten Arzneiformen in fertiger Packung auf Verlangen des Publikums oder auf Verordnung der Ärzte gegen Entgelt im kleinen abgibt. Die Arznei ist hiernach eine Ware wie jede andere auch; zu ihrer Abgabe sind fachmännische Kenntnisse nicht mehr erforderlich — so wenigstens meinen die Fernstehenden und die an einem regen Absatz ihrer Fabrikate interessierten Industriellen, welche alle Verkaufsbeschränkungen ihrer Produkte verhindert sehen möchten.

Anderer Ansicht sind indes die Aufsichtsbehörden der verschiedenen Staaten. Mit Recht bestehen diese darauf, daß Arzneien, welche dazu dienen, den Gesundheitszustand des Volkes zu erhalten und zu heben, nicht wie jede andere beliebige Ware behandelt werden dürfen. Arzneien enthalten vielfach stark wirkende und giftige Stoffe und können daher, wenn in falsch dosierter Form angewendet, zu Gesundheitsbeschädigungen führen. Diese zu verhindern ist aber das gute Recht und die Pflicht des Staates.

Deshalb legen auch die Aufsichtsbehörden in wohl verstandenem eigensten Interesse den die Arzneien dispensierenden Apothekern die Verpflichtung auf, über die richtige Beschaffenheit und die Unverfälschtheit der von ihnen an das Publikum verabfolgten Arzneien zu wachen.

Die preußische Apothekenbetriebsordnung vom 18. Februar 1902 in § 28 schreibt vor:

„Der Apothekenvorstand ist für die Güte aller Mittel verantwortlich, gleichviel, ob er dieselben bezogen oder selbst hergestellt hat.“

Anläßlich eines Vergiftungsfalles durch Abgabe von Karlsbader Salz, das Baryumchlorid enthielt, wurden in einem Ministerialerlaß vom 13. Mai 1908 die Regierungspräsidenten ersucht, den Apothekern ihres Bezirkes die gewissenhafte Prüfung bei dem Einkaufe und der Abgabe der Arzneistoffe erneut zur Pflicht zu machen und sie zugleich darauf hinzuweisen, daß sie durch Verabsäumung dieser Pflicht sich nicht nur den Verwaltungsbehörden verantwortlich machen, sondern sich auch schweren kriminellen Ahndungen und der Heranziehung zum Ersatz etwa verursachten Schadens aussetzen.

In dem Prozeß, welcher die vorstehende Verfügung zeitigte, hat das Reichsgericht unter dem 6. Juni 1907 den folgenden Grundsatz ausgesprochen. „Der Apotheker, dem die Betriebsordnung die sorgfältige Prüfung der gekauften Mittel auf Echtheit und Reinheit besonders zur Pflicht macht, darf nicht einen wesentlichen Teil seiner Verantwortlichkeit auf seinen Lieferanten abwälzen, indem er sich darauf verläßt, daß dieser ihm eine echte und reine Ware übergeben hat.“

In gewissem Sinne in Widerspruch zu dieser Reichsgerichtsentscheidung steht ein Urteil des K. G. vom 2. März 1905[1]), worin es heißt: „Der Apotheker ist in Preußen gemäß § 28 der Betriebsordnung nur für die Güte der offizinellen Mittel verantwortlich, und es dürfen in den Apotheken auch solche Mittel geführt werden, welche im Arzneibuch nicht verzeichnet sind und nach dessen Vorschriften nicht geprüft werden können.“

Bei genauer Befolgung eines solchen Grundsatzes könnte der Apotheker sich aber doch der Gefahr aussetzen, bei Eintritt eines Unglücksfalles zur Rechenschaft gezogen zu werden. Nur wenn der jeweilige Stand der Wissenschaft es nicht zuläßt, ein von der Fabrik bezogenes und vom Apotheker verabfolgtes Arzneimittel nach Zusammensetzung und Wert zu beurteilen, würde im Falle eines eintretenden Schadens der dispensierende Apotheker von einer Verantwortung hierfür vielleicht entbunden werden. Im allgemeinen wird aber dem Apotheker die Verantwortung für die von ihm dispensierten Arzneimittel nicht abgenommen werden können.

Wie verhält sich nun aber der Apotheker, wenn es sich um die Abgabe von Arzneimitteln handelt, welche mit Patentschutz, mit Wort- und Markenschutz versehen und in sogenannter Originalpackung im Verkehr sind? Wer trägt die Verantwortung, wenn durch ein Versehen

[1]) S. Pharm.-Ztg. 1905. Nr. 67 und „Die preußischen Apothekengesetze“ von Dr. H. Böttger, Berlin. Verlag von Julius Springer 1910. S. 271 u. 292.

der Arbeiter in der betreffenden Fabrik eine Verwechslung vorgekommen, wenn eine unrichtige Dosierung des Arzneimittels erfolgt ist, oder dieses in mangelhaftem Reinheitszustand sich befand und daraus Schädigungen des arzneikonsumierenden Publikums entstehen? Der Fabrikant, der die Ware geliefert oder der Apotheker, der sie verabfolgt hat?

Es kann keinem Zweifel unterliegen, daß der Apotheker der nächste ist, welcher zur Rechenschaft gezogen wird.

Im Erkennen dieses Umstandes hat man den Gedanken erwogen, dem Apotheker die Verantwortung für die richtige Beschaffenheit der „Patentmedizinen“ dadurch abzunehmen, daß in den chemischen Fabriken eine staatliche Kontrolle eingerichtet wird, oder daß staatliche Untersuchungsstellen geschaffen werden, in welchen die von den chemischen Fabriken hergestellten und für Arzneizwecke bestimmten Produkte zuvor geprüft werden, bevor sie von den Fabriken in Originalpackung an die Apotheker zum Weiterverkauf zur Versendung gelangen. Es würde somit ein Verfahren in Anwendung kommen, wie es bei dem Diphtherie-Heilserum bereits besteht. Dieses darf bekanntlich nur dann in den Handel gebracht werden, nachdem es durch das Königl. Preußische Institut für experimentelle Therapie zu Frankfurt a. M. auf seinen Gehalt an Immunisierungseinheiten, auf Keimfreiheit und Gehalt an Konservierungsmitteln geprüft und zum Verkaufe zugelassen worden ist.

Eine Übertragung dieses Verfahrens auf die Abgabe chemischer Arzneimittel erweist sich mit Rücksicht auf die große Zahl solcher, auf die häufigen Neuerscheinungen und das oftmalige baldige Wiederverschwinden der Novitäten vom Arzneimittelmarkt, besonders aber im Hinblick auf die zahlreichen chemisch-pharmazeutischen Fabriken und kleineren pharmazeutischen Betriebe als völlig undurchführbar. Die dem Staate erwachsenden Kosten wären ungeheure und würden dazu beitragen, die durch Patent- und Warenschutz vielfach schon über Gebühr hinaufgeschraubten Preise für Arzneimittel noch weiter zu erhöhen und damit das arzneibedürftige Publikum erheblich zu belasten.

Da ist es denn doch wohl vorzuziehen, weil billiger, die Prüfungsarbeiten auf viele Schultern zu verteilen und den Apothekern, weil für den Staat kostenlos, zu belassen. Dem dispensierenden Apotheker würde somit die Verantwortung für die richtige Beschaffenheit der Arzneien verbleiben.

Es wird sich ein Ausweg finden lassen, wenn er nur ernstlich gesucht wird, wie die Prüfung von Arzneimitteln, die in Originalpackungen in den Handel kommen sollen, vom Apotheker vorgenommen werden kann.

Aber aus noch einem andern Grunde hat der Staat Anlaß, es bei dem bisherigen Modus der Verantwortlichkeitsübertragung an den Apotheker zu belassen. Wenn nicht alle Zeichen trügen, so bereitet sich in Ärztekreisen ein Umschwung in den Ansichten über die Versorgung der Kranken mit Arzneien vor. Mit der Zunahme des Spezialitätenwesens ist den Ärzten der Einfluß eigener Auswahl von Arzneien zur Behandlung von Krankheiten eingeschränkt worden. Die Kranken lesen in Zeitungen und Broschüren die Empfehlung von Arzneimitteln gegen bestimmte Krankheiten und üben vielfach einen direkten Druck auf die

Ärzte aus, bestimmte Arzneimittel zu verordnen. Haben sich die Ärzte diesem Begehren gegenüber als schwach und allzu entgegenkommend gezeigt und aus Bequemlichkeit und mangelnder Kenntnis der Arzneiverordnungslehre den Wünschen ihrer Patienten nach Erhalt fertiger Arzneien in Originalpackung entsprochen oder gar diese selbst vorgeschlagen, so beobachtet man häufig, daß bei späteren Krankheitsfällen eine neue Befragung der Ärzte für unnötig gehalten und deren Hilfe ausgeschaltet wird. Es ist keine Übertreibung, wenn man behauptet, daß das Volk — dank dem Reklamewesen — zurzeit mit Arzneien, mit Kräftigungs-, Nerven-, Vorbeugungs- und Schönheitsmitteln geradezu überfüttert ist. Eine Rückkehr zu der früheren Gepflogenheit, daß Ärzte auf Grund einer tieferen Kenntnis der Arzneiverordnungslehre eine individuelle Krankenbehandlung mit Arzneien vornehmen, liegt im Interesse zunächst der Kranken selbst, dann aber auch im Interesse guter und auskömmlicher Lebensverhältnisse der Ärzte und der Apotheker. Eine weitsichtige Regierung wird daher diese Bemühungen der Ärzte, eine größere Unabhängigkeit von der vielfach zutage tretenden Bevormundung der Ärzte durch gewisse Arzneibereitungsstellen oft kleinsten Kalibers zu erzielen, nur unterstützen können, da damit dem Allgemeinwohl gedient wird.

In pharmazeutischen Kreisen sieht man dieser „Reaktion“ mit begreiflichem Interesse entgegen, wird sie doch dazu beitragen, daß der Gedanke an die natürliche Zusammengehörigkeit von Arzt und Apotheker eine Stärkung erfährt, und daß die wissenschaftliche Betätigung des Apothekers als Mitarbeiter und Berater des Mediziners bei der Prüfung und Beurteilung der Arzneimittel in physiologisch-chemischen, hygienischen und nahrungsmittelchemischen Fragen gesteigert wird.

Alle diese Erwägungen drängen dazu, dem Apotheker eine solche Ausbildung zu sichern, daß er auch weiterhin die wissenschaftliche Kontrolle über die Arzneimittel in Händen behalten und damit die volle Verantwortung für die richtige Beschaffenheit solcher tragen kann.

Ist auf Grund seiner heutigen wissenschaftlichen Vor- und Ausbildung der Apotheker in der Lage, den an sein Wissen und Können zur Erledigung der vorstehend skizzierten Aufgaben zu stellenden Anforderungen zu entsprechen? — Diese Frage kann nicht bedingungslos bejaht werden.

Das Arzneiprüfungsgeschäft ist in der Neuzeit ein sehr kompliziertes geworden. In vollem Umfange wird es bei dem heutigen Ausbildungsgange des Apothekers von diesem allein überhaupt nicht mehr ausgeübt werden können, da neben der chemischen und pharmakognostischen Prüfung auch die physiologische bzw. biologische in der Neuzeit an Wert und Bedeutung gewinnen. Die chemische und pharmakognostische Prüfung der Arzneimittel ist allerdings zur Zeit noch immer die umfangreichste und wichtigste. Will man sie ausüben, so muß der Apotheker aber eine gründlichere chemische und pharmakognostische Durchbildung erfahren, als sie zurzeit dem Pharmazeuten in Deutschland gewährt wird.

Der Apotheker muß die Darstellung chemischer Arzneistoffe und galenischer Präparate unter Benutzung moderner Apparatur kennen gelernt

und geübt haben, er muß eine sehr sorgfältige Ausbildung in anorganisch- und organisch-chemischer Analyse erfahren haben, er muß mit den sehr wichtigen physikalischen Untersuchungsmethoden vertraut sein und endlich ausreichende Erfahrungen auf dem Gebiete der Mikroskopie zur Untersuchung von geschnittenen und gepulverten Drogen besitzen, sowie der Bakteriologie, um mit Erfolg Arzneimittel sterilisieren und sterilisierte auf ihren Wert prüfen zu können.

Dazu sind aber gründliche allgemeine Kenntnisse in der Physik, Chemie und Botanik erforderlich — von letzterer weniger in der Systematik als besonders in der Anatomie und Physiologie.

Soll auch, was ich für angezeigt halte, der physiologischen bezw. biologischen Arzneimittelprüfung bei dem Ausbildungsgange der Pharmazeuten Rechnung getragen werden, so müssen auch Anatomie des Menschen und Pharmakologie Unterrichtsgegenstände werden.

In den meisten europäischen Ländern erhält, wie aus den vorstehenden Zusammenstellungen ersichtlich ist, der junge Pharmazeut seine erste praktische und wissenschaftliche Ausbildung noch immer in der Apotheke — nur die Niederlande und Rumänien machen eine Ausnahme, und auch für die Schweiz und Rußland ist neuerdings eine Änderung in dem Sinne vorgesehen, daß der junge Mann, welcher sich der Pharmazie widmen will, zunächst die Universität bezieht. Meiner Ansicht nach ist diese Änderung in dem Ausbildungsgange des Pharmazeuten sehr beachtenswert. Je mehr die chemische Industrie dem Apotheker die Selbstdarstellung der Arzneimittel abgenommen hat — und eine Änderung hierin ist nicht mehr möglich und übrigens auch gar nicht mehr wünschenswert —, desto seltener ist für den jungen pharmazeutischen Nachwuchs die Gelegenheit geworden, in den Apotheken die für seine Ausbildung dringend notwendige Übung in der Darstellung chemischer und pharmazeutisch-chemischer Präparate sich anzueignen. Außerdem ist aber auch gegenüber früheren Zeiten die Ausbildungsmöglichkeit der jungen Pharmazeuten in den Apotheken in den grundlegenden naturwissenschaftlichen Unterrichtsgegenständen vermindert und erschwert. Neuzeitliche Pädagogik legt bei dem Unterricht in praktisch so eminent wichtigen Fächern wie den Naturwissenschaften, besonders in Physik und Chemie, den Hauptwert auf die Anschauung. Volles Verständnis für physikalisches und chemisches Geschehen ist nur erzielbar, wenn der Unterricht durch reichliche Experimente gestützt wird. In dem Apothekenlaboratorium, das anderen Zwecken als dem Unterricht in allgemeiner Physik und Chemie zu dienen hat, fehlen selbstverständlich die geeigneten Vorrichtungen zur Vornahme instruktiver Experimente. Es liegt geradezu ein Anachronismus darin, dem praktischen Apotheker heute noch zumuten zu wollen, mit den wohlausgestatteten staatlichen physikalischen und chemischen, bzw. pharmazeutisch-chemischen Instituten eine Konkurrenz in der Ausbildung junger Leute in den Naturwissenschaften aufzunehmen. Nein, die jungen Pharmaziebeflissenen gehören zunächst auf die Hochschule ebenso wie die Mediziner. Man hat dem Apotheker häufig vorgeworfen, die Art seines Ausbildungsganges gewähre ihm nur eine Halbbildung in den Naturwissenschaften. Fehlte diesem Urteil in früheren Zeiten die Beweiskraft,

heute ist es schon schwieriger, ihm zu widersprechen. Meiner Ansicht nach verdient der in der Schweiz vorgesehene Ausbildungsmodus, daß vor der pharmazeutischen Lehre ein dreisemestrischer Kursus an der Universität in allgemeiner Physik, Chemie und Botanik zu absolvieren ist, aus den angeführten Gründen die ernsteste Beachtung. Nach beendigter Lehre soll dann in der Schweiz abermals die Universität bezogen werden, um die speziell pharmazeutisch wichtigen Fächer in angewandter Chemie und Botanik zu studieren.

Gegen diese Zweiteilung des pharmazeutischen Studiums auf der Universität lassen sich allerdings erhebliche Bedenken geltend machen, und mir will nach reiflicher Überlegung scheinen, daß für deutsche Verhältnisse eine solche Teilung des Universitätsstudiums sich nicht empfehlen würde, bzw. daß sie sich vermeiden lasse.

Will man mit Aussicht auf wirklichen und dauernden Erfolg auf dem Gebiete der pharmazeutischen Ausbildung vorgehen, dann bleibt meiner wohl erwogenen Meinung nach nur ein Weg übrig:

Beginn mit fortlaufender wissenschaftlicher Ausbildung und Abschluß solcher auf der Hochschule und daran anschließend das Praktikum in der Apotheke.

Man möge den Mut haben, diesen Weg zu beschreiten. Die pharmazeutische Ausbildung würde dann die Sonderstellung, die sie unter anderen wissenschaftlichen Fächern einnimmt, aufgeben. In allen wissenschaftlichen Berufen geht der praktischen Ausbildung das Universitätsstudium voran. Ein Nonsens wäre es geradezu, wollte man einen werdenden Mediziner zunächst zur Krankenbehandlung zulassen, und erst wenn er praktische Erfahrungen am Krankenbett gesammelt hätte, diesen eine wissenschaftliche Vertiefung geben. Ein Chemiker wird seine wissenschaftliche Ausbildung auf der Hochschule vollendet haben müssen, um in einer chemischen Fabrik mit praktischen Arbeiten betraut werden zu können, und ein Pharmazeut sollte über Eigenschaften und Verhalten der mannigfachen Arzneistoffe hinreichende Kenntnisse sich verschafft haben, bevor er zur Herstellung und Abgabe von Arzneien herangezogen wird. Was verschlägt es, wenn der studierende Pharmazeut schon auf der Hochschule in gut eingerichteten pharmazeutischen Instituten, wie es deren in Deutschland mehrere gibt, nicht nur mit den Grundlagen der allgemeinen Naturwissenschaften, sowie mit der angewandten Physik, Chemie, Botanik bekannt gemacht wird, sondern an diesen Ausbildungsstätten auch Unterweisungen in praktischer Rezeptierkunde erhielte. Nach einem erfolgreichen Studium von 6 Semestern auf der Universität träte der Pharmazeut zur Ableistung eines Praktikums in die Apotheke ein, welchem eine Dauer von ebenfalls 6 Semestern = 3 Jahren gegeben werden, und dessen erfolgreiche Erledigung durch den oder die betreffenden Apothekenbesitzer bescheinigt werden könnte. Während dieser drei praktischen Jahre, für welche die ominöse Bezeichnung „Lehrzeit“ dann fortfallen würde, hätte der Praktikant hinreichend Gelegenheit, unter Leitung des Apothekenvorstandes praktische Erfahrungen

in dem Verkehr mit Arzneimitteln und mit dem Publikum sowie in kaufmännischer Buchführung zu sammeln und sich so für eine spätere Selbständigkeit vorzubereiten. Ein wissenschaftliches pharmazeutisches Geschlecht würde heranreifen und im Verein mit den Ärzten zu den wichtigsten Förderern der Gesundheitspflege des Volkes sich ausgestalten. Das alles halte ich für keine Utopie. Ich selbst habe lange Zeit in der pharmazeutischen Praxis gestanden, bin während mehrerer Jahre auch an leitender Stelle in der chemischen Industrie praktisch tätig gewesen und leite seit nun bald zwanzig Jahren den pharmazeutisch-chemischen Unterricht der Studierenden an der Berliner Universität. Sorgsam habe ich die Schwankungen in den Ansichten der Medizin über die Krankenbehandlung verfolgt, sorgfältig das Auftauchen und Wiederverschwinden von Heilmethoden studiert, die Entwicklung der pharmazeutisch-chemischen Industrie von kleinsten Anfängen heraus erlebt — man wird mir daher eine Weltfremdheit nicht vorwerfen können. Und aus meinen Beobachtungen und Erfahrungen heraus komme ich zu der Auffassung, daß, wenn man der Pharmazie als einem auf wissenschaftlicher Grundlage beruhenden Gewerbe eine weitere Existenzberechtigung zuerkennen will, dann eine wissenschaftliche Vertiefung der Ausbildung des Apothekers erfolgen muß. Auch für den Apotheker wie für den Arzt muß gelten: Zuerst das Studium, dann die Praxis.

Ich denke mir den Ausbildungsgang des Pharmazeuten, beginnend mit dem Hochschulstudium, wie folgt:

I. Semester. Vorlesungen über allgemeine Chemie, Physik, Botanik, Mineralogie, analytische Chemie.

II. Semester. Vorlesungen über allgemeine Chemie, Physik, Botanik, Mineralogie, analytische Chemie. Praktische Übungen in der qualitativen chemischen Analyse.

III. Semester. Vorlesungen über pharmazeutische Chemie und Pharmakognosie. Praktische Übungen in der quantitativen chemischen Analyse (Gewichts- und Maßanalyse). Praktische Übungen in der Darstellung chemischer, pharmazeutisch-chemischer und galenischer Präparate. Botanisch-pharmakognostische Mikroskopierübungen.

IV. Semester. Vorlesungen über pharmazeutische Chemie, Pharmakognosie, Bakteriologie.

Praktische Übungen in der quantitativen chemischen Analyse (auch Elementaranalyse), in der Darstellung chemischer, pharmazeutisch-chemischer und galenischer Präparate und der Untersuchung solcher.

Bakteriologisches Praktikum und Sterilisierübungen, Botanisch-pharmakognostische Mikroskopierübungen.

Nach dem 4. Semester wird ein sog. pharmazeutisches Physikatsexamen abgenommen.

V. Semester. Vorlesungen über die Untersuchung von Arzneimitteln, über toxikologische Chemie, über Anatomie und experimentelle Pharmakologie, über Apothekengesetzgebung. Praktische Übungen in der physikalischen, chemischen und biologischen Prüfung von Arzneimitteln, in dem chemischen Nachweis von Giftstoffen, in der Rezeptierkunde.

Botanisch-pharmakognostische Mikroskopierübungen.

VI. Semester. Praktische Übungen in der Rezeptierkunde, in der Untersuchung und Bewertung von Arzneimitteln, in der Harnanalyse, in der Untersuchung von Nahrungs- und Genußmitteln.

Ausführung physiologischer Untersuchungen und physiologische und biologische Prüfung der Arzneimittel.

Nach dem 6. Semester das pharmazeutische Staatsexamen.

Anschließend an die wissenschaftliche Ausbildung drei Jahre Praktikum in der Apotheke, dann Erteilung der Approbation zum selbständigen Betriebe einer Apotheke.

In den vorstehenden Ausführungen ist die Notwendigkeit einer Änderung der wissenschaftlichen pharmazeutischen Ausbildung behandelt worden. Es schließt sich hieran die Erörterung der Frage, welche Vorbildung der dem pharmazeutischen Studium sich widmende junge Mann haben muß, um mit Erfolg die Studien an der Hochschule aufnehmen zu können.

In einigen Ländern (Rumänien, Schweden, Schweiz, gewissermaßen auch in den Niederlanden) ist schon jetzt zum Eintritt in die Pharmazie die Maturität einer neunklassigen höheren Schule erforderlich, in den meisten anderen europäischen Ländern, so auch in Deutschland, wird diese Vorbildung angestrebt. Die großen Fachvereinigungen Deutschlands haben sich auf ihren Hauptversammlungen und in an die Ministerien gerichteten Eingaben für die Maturität ausgesprochen, und das Gleiche ist geschehen seitens der akademischen Lehrer für Pharmazeuten und seitens Einzelner in unzähligen „Eingesandts“ an die pharmazeutische Fachpresse. Namentlich die jüngere Generation wünscht auf das lebhafteste die Maturität obligatorisch eingeführt zu sehen, während ein Kreis älterer Apothekenbesitzer diesem Verlangen ablehnend gegenüber steht und die ablehnende Haltung besonders damit begründet, daß mit der Einführung des Abiturientenexamens als Vorbildung zum Eintritt in die Pharmazie ein bedenklicher Rückgang in der Zahl der diesem Berufe sich Widmenden eintreten würde.

Wenn die Notwendigkeit der Einführung der Maturität für die Pharmazie nur damit begründet wird, man müsse sie haben, weil auch andere Berufe, wie neuerdings die Zahn- und Tierärzte, sie verlangen und zugesagt erhalten haben oder um eine bessere gesellschaftliche Stellung für die Pharmazie-Angehörigen zu schaffen, so sind meiner Ansicht nach diese Gründe nicht beweiskräftig und überzeugend.

Die Vorbildung für einen Beruf kann sich nur danach richten, was er zu leisten berufen ist. Verlangt die Ausübung eines Berufes eine gründliche wissenschaftliche Ausbildung, so wird diese nur dann Früchte tragen, wenn die auf der Schule gewonnenen Kenntnisse ausreichend sind, um als Unterlage für den weiteren Ausbau auf der Hochschule zu dienen. Fehlt eine solche Unterlage, oder ist sie lückenhaft und damit unvollständig, so wird ein akademischer Unterricht zum Teil unverstanden bleiben und damit nicht den erhofften Nutzen gewähren.

Diese Beobachtungen kann man vielfach bei Pharmazie-Studierenden machen. Die zu hoher Vollendung ausgebildete mathematisch-physikalische Richtung der Naturwissenschaften gebietet dem Physik oder Chemie dozierenden Hochschullehrer, von höherer Warte aus diese Wissenschaften an der Universität zu lehren und verlangt von dem Hörer eine Schulung im logischen Denken. Insbesondere müssen weitergehende mathematische Kenntnisse verlangt werden, als sie die Obersekunda eines Gymnasiums dem Schüler zu bieten vermögen. Die in Deutschland zum Eintritt in die Pharmazie zurzeit für ausreichend erachtete Reife für Prima bildet keinen befriedigenden Abschluß der Schulbildung für die Aufnahme der akademischen Studien, wie sie heute an den Hochschulen betrieben werden.

Ich habe vor einigen Jahren einen mit mir befreundeten Gymnasialdirektor, der ein anerkannt gutes Gymnasium in einem Vororte Berlins leitet, befragt nach dem Verbleib der mit der Reife für Prima das Gymnasium verlassenden Schüler, sowie, ob der Besuch der Prima bis zur Abschlußprüfung tatsächlich erhebliche Vorteile hinsichtlich einer Vervollkommnung im logischen Denken biete.

Die mir gewordene Auskunft hebt diese Vorteile sehr bemerkenswert hervor.

In den letzten 5 Schuljahren hatten das Gymnasium verlassen

| | |
|---|---|
| *a)* mit der Reife für Obersekunda | 33 |
| *b)* mit der Reife für Unterprima | 17 |
| *c)* Abiturienten | 106 |

Von den mit der Reife für Unterprima abgegangenen 17 Schülern wurden

1 Seekadett
1 Offizier
1 Landwirt
2 gingen auf ein anderes Gymnasium,

die übrigen 12 wandten sich etwa zu gleichen Teilen dem Subalterndienste und dem Kaufmannsstande zu.

Die Obersekunda sei die unterste Klasse der Oberstufe und bilde die Vermittlung zwischen der Mittelstufe (Quarta bis Untersekunda) und der Prima. Der Unterrichtsbetrieb werde in der Obersekunda wissenschaftlicher als bisher, aber immerhin „muß man entsprechend dem Alter der Schüler hier sich noch sehr elementar halten; die eigentlichen Früchte werden erst in Prima geerntet“.

Es wird hier also bestätigt, was die Hochschullehrer mehrfach beobachten konnten, daß nämlich den Pharmazeuten vielfach die gründliche Durchbildung im logischen Denken fehlt, und daß sie meist die größten Schwierigkeiten zu überwinden haben, um den auf mathematisch-physikalische Grundlage sich stützenden Ausführungen der modernen Chemie zu folgen. In Physik versagen oft die pharmazeutischen Hörer vollständig.

Soll daher dem Pharmazeuten eine wirklich akademische Bildung gegeben werden — und er hat sie nötig zur erfolgreichen Ausübung

seines Berufes — dann darf als Vorbedingung hierfür die Forderung des Reifezeugnisses nicht länger zurückgestellt werden.

In den vorstehenden Ausführungen habe ich auf Grund langjähriger Erfahrungen vom Standpunkt des Universitätsdozenten aus, der berufen ist, die pharmazeutisch-chemische Ausbildung der Studierenden an einer großen Hochschule zu leiten, mich geäußert.

Ich bin dabei zu dem Ergebnis gelangt, daß eine Erhöhung der Vorbildung und eine Vertiefung der Ausbildung für den Pharmazeuten sich notwendig machen.

Daß die vorgeschlagenen Änderungen in dem Vor- und Ausbildungsgange eine den Apothekenbetrieb zunächst belastende Rückwirkung äußern und bei der Durchführung Schwierigkeiten begegnen werden, erscheint mir nicht ausgeschlossen. Sie lassen sich aber überwinden, dafür spricht der feste Wille der weitaus größeren Mehrzahl der Apothekenbesitzer Deutschlands, die zu Opfern bereit sind, wenn sie den Wunsch nach dem Aufstieg zur Maturität erfüllt sehen. Ob freilich die an die Erlangung derselben seitens der praktischen Pharmazie geknüpften Hoffnungen, auch die wirtschaftliche Seite des Apothekerberufes damit einer Besserung entgegenzuführen, sich erfüllen werden, wird von dem Maß des Schutzes und des Interesses abhängen, das die Aufsichtsbehörden der Pharmazie als einer Hüterin der zweckmäßigen Versorgung des Volkes mit Arzneimitteln entgegenzubringen gewillt sind.

# Sachregister.

(Die Ziffern bedeuten die Seitenzahlen.)

Druck von Gottlieb Gistel & Cie., Wien, III., Münzgasse 6.



